

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/08478

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D213/38 C07D409/12 C07D401/12 C07D213/40 C07D413/12
C07D417/12 C07D401/14 C07D405/12 C07C237/30 C07D213/61
C07D265/26 A61K31/4409 A61K31/166 A61P17/00 A61P35/00

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D C07C A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 3 409 668 A (PALAZZO GIUSEPPE ET AL) 5. November 1968 (1968-11-05) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	1,8
X	DE 34 06 416 A (AMERICAN CYANAMID CO) 30. August 1984 (1984-08-30) Anspruch 1; Beispiel 100 ---	1,8
A	EP 0 564 356 A (FOURNIER IND & SANTE) 6. Oktober 1993 (1993-10-06) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	1,8
	--- -/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

17. April 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

08/05/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Bosma, P

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. tionales Aktenzeichen

PCT/EP 99/08478

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US MONTGINOUL, C. ET AL: "Analgesic, anticonvulsant and anti-inflammatory activities of 1H,3H-quinazoline-2,4-diones" retrieved from STN Database accession no. 110:165551h XP002135868 see CAS RN 67116-39-6 & ANN. PHARM. FR. (1989), 46(4), 223-32 , ---</p>	13
X	<p>PASTOR, G. ET AL: "Synthesis of new 1H,3H-quinazoline-2,4-diones" BULLETIN DE LA SOCIETE CHIMIQUE DE FRANCE., Bd. 5-6, Nr. 2, 1975, Seiten 1331-1338, XP002135865 SOCIETE FRANCAISE DE CHIMIE. PARIS., FR ISSN: 0037-8968 Tabellen III,1E ---</p>	13
X	<p>HARDTMANN, GOETZ E. ET AL: "Chemistry of 2H-3,1-benzoxazine-2,4(1H)-dione (isatoic anhydrides). 1. Synthesis of N-substituted 2H-3,1-benzoxazine-2,4(1H)-diones" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY., Bd. 12, Nr. 3, 1975, Seiten 565-572, XP002135866 HETEROCORPORATION. PROVO., US ISSN: 0022-152X see compounds 65-88 ---</p>	13,14
X	<p>DE 26 52 144 A (MERCK PATENT GMBH) 18. Mai 1978 (1978-05-18) Ansprüche 1,9; Beispiel 2 ---</p>	14,15
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 85, no. 3, 19. Juli 1976 (1976-07-19) Columbus, Ohio, US; abstract no. 21433p, NODA, KANJI ET AL: "Quinazoline compounds" Seite 701; XP002135867 Zusammenfassung & JP 50 157383 A (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., LTD., JAPAN) 19. Dezember 1975 (1975-12-19) -----</p>	13

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. —
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr. —
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr. —
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefodert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. —
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt: —

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1-6 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art. 5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend, die Verbindungen der Beispiele und die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der W für Sauerstoff steht.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int. : onales Aktenzeichen

PCT/EP 99/08478

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 3409668 A	05-11-1968	FR 1458953 A GB 1057667 A	30-01-1967
DE 3406416 A	30-08-1984	AU 2507284 A DD 218890 A DK 77884 A EP 0117462 A GR 81797 A JP 59164779 A US 4568687 A ZA 8401447 A	06-09-1984 20-02-1985 29-08-1984 05-09-1984 12-12-1984 17-09-1984 04-02-1986 31-10-1984
EP 0564356 A	06-10-1993	FR 2689508 A AU 3554693 A CA 2092852 A CN 1081438 A FI 931414 A HU 64752 A JP 6263743 A MX 9301882 A NO 931186 A ZA 9302351 A	08-10-1993 07-10-1993 02-10-1993 02-02-1994 02-10-1993 28-02-1994 20-09-1994 30-06-1994 04-10-1993 03-10-1994
DE 2652144 A	18-05-1978	KEINE	
JP 50157383 A	19-12-1975	JP 1177841 C JP 57044672 B	30-11-1983 22-09-1982

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D213/38 C07D409/12 C07D401/12 C07D213/40 C07D413/12
 C07D417/12 C07D401/14 C07D405/12 C07C237/30 C07D213/61
 C07D265/26 A61K31/4409 A61K31/166 A61P17/00 A61P35/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D C07C A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 3 409 668 A (PALAZZO GIUSEPPE ET AL) 5. November 1968 (1968-11-05) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	1,8
X	DE 34 06 416 A (AMERICAN CYANAMID CO) 30. August 1984 (1984-08-30) Anspruch 1; Beispiel 100 ---	1,8
A	EP 0 564 356 A (FOURNIER IND & SANTE) 6. Oktober 1993 (1993-10-06) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument --- -/-	1,8

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindnerischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindnerischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

17. April 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

08/05/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Bosma, P

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In. ational Application No

PCT/EP 99/08478

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D213/38 C07D409/12 C07D401/12 C07D213/40 C07D413/12
 C07D417/12 C07D401/14 C07D405/12 C07C237/30 C07D213/61
 C07D265/26 A61K31/4409 A61K31/166 A61P17/00 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D C07C A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3 409 668 A (PALAZZO GIUSEPPE ET AL) 5 November 1968 (1968-11-05) cited in the application the whole document ---	1,8
X	DE 34 06 416 A (AMERICAN CYANAMID CO) 30 August 1984 (1984-08-30) claim 1; example 100 ---	1,8
A	EP 0 564 356 A (FOURNIER IND & SANTE) 6 October 1993 (1993-10-06) cited in the application the whole document --- -/--	1,8

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 April 2000

Date of mailing of the international search report

08/05/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bosma, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/08478

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US MONTGINOUL, C. ET AL: "Analgesic, anticonvulsant and anti-inflammatory activities of 1H,3H-quinazoline-2,4-diones" retrieved from STN Database accession no. 110:165551h XP002135868 see CAS RN 67116-39-6 & ANN. PHARM. FR. (1989), 46(4), 223-32 , ----</p>	13
X	<p>PASTOR, G. ET AL: "Synthesis of new 1H,3H-quinazoline-2,4-diones" BULLETIN DE LA SOCIETE CHIMIQUE DE FRANCE., vol. 5-6, no. 2, 1975, pages 1331-1338, XP002135865 SOCIETE FRANCAISE DE CHIMIE. PARIS., FR ISSN: 0037-8968 tables III,1E ----</p>	13
X	<p>HARDTMANN, GOETZ E. ET AL: "Chemistry of 2H-3,1-benzoxazine-2,4(1H)-dione (isatoic anhydrides). 1. Synthesis of N-substituted 2H-3,1-benzoxazine-2,4(1H)-diones" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY., vol. 12, no. 3, 1975, pages 565-572, XP002135866 HETEROCORPORATION. PROVO., US ISSN: 0022-152X see compounds 65-88 ----</p>	13,14
X	<p>DE 26 52 144 A (MERCK PATENT GMBH) 18 May 1978 (1978-05-18) claims 1,9; example 2 ----</p>	14,15
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 85, no. 3, 19 July 1976 (1976-07-19) Columbus, Ohio, US; abstract no. 21433p, NODA, KANJI ET AL: "Quinazoline compounds" page 701; XP002135867 abstract & JP 50 157383 A (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., LTD., JAPAN) 19 December 1975 (1975-12-19) -----</p>	13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 99/08478

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
SEE ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of box I.2.

Claims Nos. 1-6 relate to a disproportionately large number of possible compounds of which only a small proportion are supported by the description according to the terms of Article 6 PCT and/or can be considered disclosed according to the terms of Article 5 PCT. In the present case, the patent claims lack the appropriate support and the patent application lacks the required disclosure to such an extent that a meaningful search encompassing the entire scope of protection sought seems impossible. For this reason the search was directed at parts of the claims that seemed to be supported and disclosed according to the above mentioned terms, i.e. parts relating to the compounds as cited in the examples and compounds of general formula I wherein W represents oxygen.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e)PCT). EPO policy, when acting as an International Preliminary Examining Authority, is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case, irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report (Article 19 PCT) or during any Chapter II procedure whereby the applicant provides new claims.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/08478

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3409668	A	05-11-1968	FR 1458953 A GB 1057667 A	30-01-1967
DE 3406416	A	30-08-1984	AU 2507284 A DD 218890 A DK 77884 A EP 0117462 A GR 81797 A JP 59164779 A US 4568687 A ZA 8401447 A	06-09-1984 20-02-1985 29-08-1984 05-09-1984 12-12-1984 17-09-1984 04-02-1986 31-10-1984
EP 0564356	A	06-10-1993	FR 2689508 A AU 3554693 A CA 2092852 A CN 1081438 A FI 931414 A HU 64752 A JP 6263743 A MX 9301882 A NO 931186 A ZA 9302351 A	08-10-1993 07-10-1993 02-10-1993 02-02-1994 02-10-1993 28-02-1994 20-09-1994 30-06-1994 04-10-1993 03-10-1994
DE 2652144	A	18-05-1978	NONE	
JP 50157383	A	19-12-1975	JP 1177841 C JP 57044672 B	30-11-1983 22-09-1982

THIS PAGE BLANK (USPTO)

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US MONTGINOUL, C. ET AL: "Analgesic, anticonvulsant and anti-inflammatory activities of 1H,3H-quinazoline-2,4-diones" retrieved from STN Database accession no. 110:165551h XP002135868 see CAS RN 67116-39-6 & ANN. PHARM. FR. (1989), 46(4), 223-32 , ---</p>	13
X	<p>PASTOR, G. ET AL: "Synthesis of new 1H,3H-quinazoline-2,4-diones" BULLETIN DE LA SOCIETE CHIMIQUE DE FRANCE., Bd. 5-6, Nr. 2, 1975, Seiten 1331-1338, XP002135865 SOCIETE FRANCAISE DE CHIMIE. PARIS., FR ISSN: 0037-8968 Tabellen III,1E ---</p>	13
X	<p>HARDTMANN, GOETZ E. ET AL: "Chemistry of 2H-3,1-benzoxazine-2,4(1H)-dione (isatoic anhydrides). 1. Synthesis of N-substituted 2H-3,1-benzoxazine-2,4(1H)-diones" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY., Bd. 12, Nr. 3, 1975, Seiten 565-572, XP002135866 HETEROCORPORATION. PROVO., US ISSN: 0022-152X see compounds 65-88 ---</p>	13,14
X	<p>DE 26 52 144 A (MERCK PATENT GMBH) 18. Mai 1978 (1978-05-18) Ansprüche 1,9; Beispiel 2 ---</p>	14,15
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 85, no. 3, 19. Juli 1976 (1976-07-19) Columbus, Ohio, US; abstract no. 21433p, NODA, KANJI ET AL: "Quinazoline compounds" Seite 701; XP002135867 Zusammenfassung & JP 50 157383 A (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., LTD., JAPAN) 19. Dezember 1975 (1975-12-19) -----</p>	13

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/08478

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3409668	A	05-11-1968	FR 1458953 A GB 1057667 A	30-01-1967
DE 3406416	A	30-08-1984	AU 2507284 A DD 218890 A DK 77884 A EP 0117462 A GR 81797 A JP 59164779 A US 4568687 A ZA 8401447 A	06-09-1984 20-02-1985 29-08-1984 05-09-1984 12-12-1984 17-09-1984 04-02-1986 31-10-1984
EP 0564356	A	06-10-1993	FR 2689508 A AU 3554693 A CA 2092852 A CN 1081438 A FI 931414 A HU 64752 A JP 6263743 A MX 9301882 A NO 931186 A ZA 9302351 A	08-10-1993 07-10-1993 02-10-1993 02-02-1994 02-10-1993 28-02-1994 20-09-1994 30-06-1994 04-10-1993 03-10-1994
DE 2652144	A	18-05-1978	NONE	
JP 50157383	A	19-12-1975	JP 1177841 C JP 57044672 B	30-11-1983 22-09-1982

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 51673AWOM1XX	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5		
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 99/08478	<table border="1"> <tr> <td>Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 09/11/1999</td> <td>(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 10/11/1998</td> </tr> </table>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 09/11/1999	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 10/11/1998
Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 09/11/1999	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 10/11/1998		
Anmelder SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al.			

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 5 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☒ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. —

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ keine der Abb.

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. —
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr. —
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr. —
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. —
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt: —

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1-6 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art. 5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend, die Verbindungen der Beispiele und die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der W für Sauerstoff steht.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

REC'D 04 DEC 2000

WIPO PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 51673AWOM1XX	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/08478	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 09/11/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 10/11/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D213/38		
Anmelder SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al.		



- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

 Diese Anlagen umfassen insgesamt 26 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderische Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☒ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 08/05/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 30.11.2000
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Bueno Torres, M Tel. Nr. +49 89 2399 8290 

THIS PAGE BLANK (23/70)

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-71 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-12 eingegangen am 03/11/2000 mit Schreiben vom 03/11/2000

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen Behörde in der Sprache: , zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, dass das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, dass die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

5. ☒ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

siehe Beiblatt

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung.
- ☒ Ansprüche Nr. 1(part), 2(part), 3(part), 5, 6, 7(part), 8(part), 9(part), 10(part), 11, 12.

Begründung:

- ☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 11-12 beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):
siehe Beiblatt
- ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
- ☒ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 1(part), 2(part), 3(part), 5, 6, 7(part), 8(part), 9(part), 10(part) sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- ☒ Für die obengenannten Ansprüche Nr. 1(part), 2(part), 3(part), 5, 6, 7(part), 8(part), 9(part), 10(part) wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:

- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
- ☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/08478

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	7(part)
	Nein: Ansprüche	1(part)-4, 8(part)-12(part)
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1(part)-4, 7(part)-12(part)
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1(part)-4(part), 7(part)-10(part)
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen siehe Beiblatt

VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:
siehe Beiblatt

THIS PAGE BLANK (USPTO)

- I. Die Bedeutungen von Aryl als unsubstituiertes Naphthyl und ggf substituiertes Biphenyl sind in der Maßgabe der ursprünglichen Fassung eingeschlossen (siehe Seite 7 der Beschreibung). Daher wird die Präzisierung von Aryl in der Maßgabe des Anspruchs 1 als lediglich Phenyl, substituiertes Phenyl oder Naphthyl als eine unzulässige Erweiterung angesehen (Regel 70.2(c)PCT).
- III. i) Gegenstand dieses schriftlichen Bescheides sind lediglich die Verbindungen der allgemeinen Formel I und V in der W für Sauerstoff steht (Regel 66.1(e)PCT).
- ii) Die Ansprüche 11-12 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).
- V. i) Die folgenden Dokumente sind in Betracht gezogen worden:
- D1 = US-A-3 409 668
D2 = DE-A- 34 06 416
D3 = EP-A-0 564 356
D4 = 'Analgesic, anticonvulsant and anti-inflammatory activities of 1H,3H-quinazoline-2,4-diones' Chem. Abs. 110:165551h (1989) XP002135868 & ANN. PHARM. FR. (1989), 46(4), 223-32.
D5 = BULLETIN DE LA SOCIETE CHIMIQUE DE FRANCE., Bd. 5-6, Nr. 2,1975, Seiten 1331-1338.
D6 = J. Heterocyclic Chem., **12**, 565 (1975)
D7 = DE-A- 26 52 144
D8 = Chem. Abs., vol. 85, no. 3, (1976) abstract no. 21433p
D9 = WO-A-97/34895 (Kopie anbei)
- ii) Anspruch 1 enthält eine Maßgabe (siehe die Definition von R₁). Die Anmelderin wird gebeten diese zu erläutern und ggf. den Stand der Technik anzugeben, der diese Maßgabe betrifft (Regel 5.1(a)(ii)PCT).
- iii) Die in anspruch 1 eingeführten Maßgaben scheinen nicht geeignet zu sein, um

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Neuheit gegenüber D2 und D7 herzustellen.

Der Gegenstand von Anspruch 1 überlappt noch mit den im Dokument D2 offenbarten Verbindungen der Formel (7) in den Fällen, in denen YR_3 für Benzyl steht, A für $=NR_2$ steht und R_1 für ein oder mehrfach durch C_1 - C_6 -Alkyl substituiertes Imidazol-1-yl steht.

Die Überlappung mit den im Dokument D7 offenbarten Verbindungen der Formel (VIII) in dem Fall worin R_1 für Pyridyl steht scheint ausgeschlossen zu sein. Der Anmeldungsgegenstand scheint jedoch noch zu überlappen falls R_1 für Phenyl steht, $p=2-4$ und R_3 für Pyridyl steht.

Es scheint, daß die Maßgabe (b) hätte lauten sollen: "...oder Z für $-CH_2-$ steht und R_1 für Phenyl steht, darf R_3 nicht für Pyridyl, Phenyl oder einfach durch Methyl, Chlor oder Brom substituiertes Phenyl stehen.

- v) Als nächster Stand der Technik wird D9 angesehen. Darin werden, N-7-Heterocycl- Pyrrolo[2,3-d]Pyrimidine offenbart, die als Protein-Tyrosin-Kinase-Inhibitoren wirksam sind.

Die der Anmeldung zugrundeliegende Aufgabe besteht darin, Anthranilsäureamide die eine Tyrosinphosphorylierung bzw die persistente Angiogenese hemmen, bereitzustellen. Die vorgeschlagenen Verbindungen scheinen eine Lösung der Aufgabe darzustellen siehe Seiten 67-71 der Beschreibung). Daher kann eine erfinderische Tätigkeit anerkannt werden, da aufgrund des Strukturunterschieds mit den Verbindungen aus D9 die genannte Aufgabe in nicht naheliegender Weise gelöst zu sein scheint (Artikel 33(3) PCT).

- vi) Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Anspruch 7 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche

THIS PAGE BLANK (USPTO)

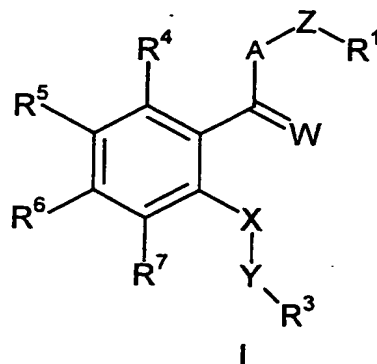
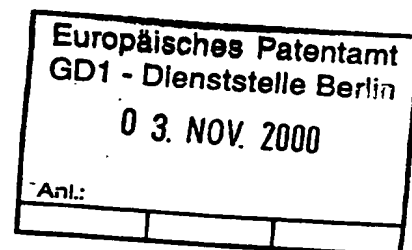
zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

- VII. Der zitierte Stand der Technik D2 und D4-D8 hätte gemäß Regel 5.1(a)(ii)PCT in der Beschreibung gewürdigt werden sollen.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Patentanspruch

1. Verbindungen der allgemeinen Formel



in der

A

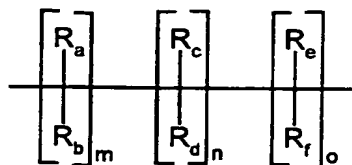
für die Gruppe =NR² steht,

W

für Sauerstoff, Schwefel, zwei Wasserstoffatome oder die Gruppe =NR⁸ steht,

Z

für die Gruppe =NR¹⁰, =N- oder -N(R¹⁰)-(CH₂)_q-, verzweigtes oder unverzweigtes C₁₋₆-Alkyl oder die Gruppe



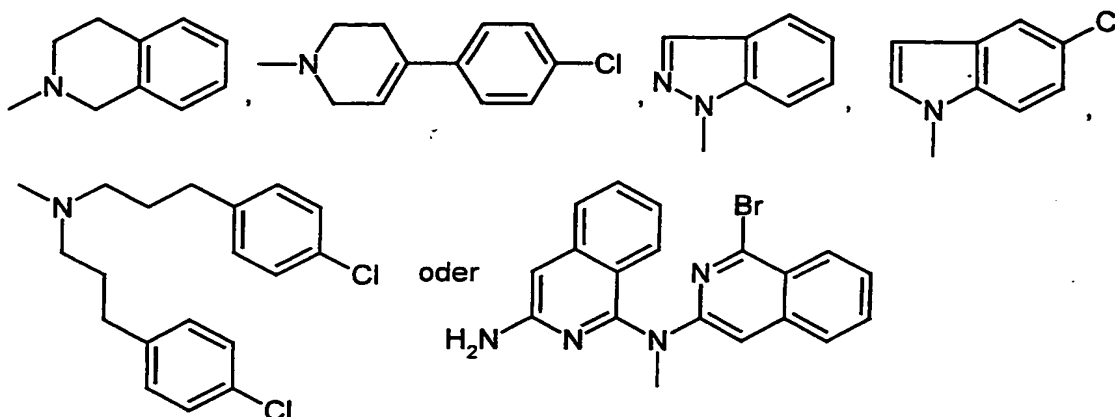
steht,

oder A, Z und R¹ gemeinsam die Gruppe

GEÄNDERTES BLATT

GEÄNDERTES BLATT

THIS PAGE BLANK (USPTO)



5

m, n und o

q

R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f

10

X

Y

p

15

R¹

20

25

bilden,

für 0 – 3 steht,

für 1 – 6 steht,

unabhängig voneinander für Wasserstoff,

C₁₋₄ Alkyl oder die Gruppe =NR¹⁰ stehen und / oderR_a und/ oder R_b mit R_c und/ oder R_d oder R_c mit R_eund/ oder R_f eine Bindung bilden können,für die Gruppe =NR⁹ steht,für die Gruppe -(CH₂)_p steht,

für 1-4 steht,

für unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder

mehrfach mit Halogen, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy,

Hydroxy, Nitro, Cyano, ein- oder mehrfach mit

Halogen substituiertes C₁₋₆-Alkyl oder C₁₋₆-Alkoxy

substituiertes Naphthyl, Biphenyl, Phenyl,

Thiophenyl, Furanyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl,

Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Triazinyl, Chinolinyl

oder Isochinolinyl; oder 5-Chlor-2,3-Dihydroindenyl,

2,3-Dihydroindenyl, Thienyl, 6-Fluor-1H-indol-3-yl,

1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-oxadiazol,

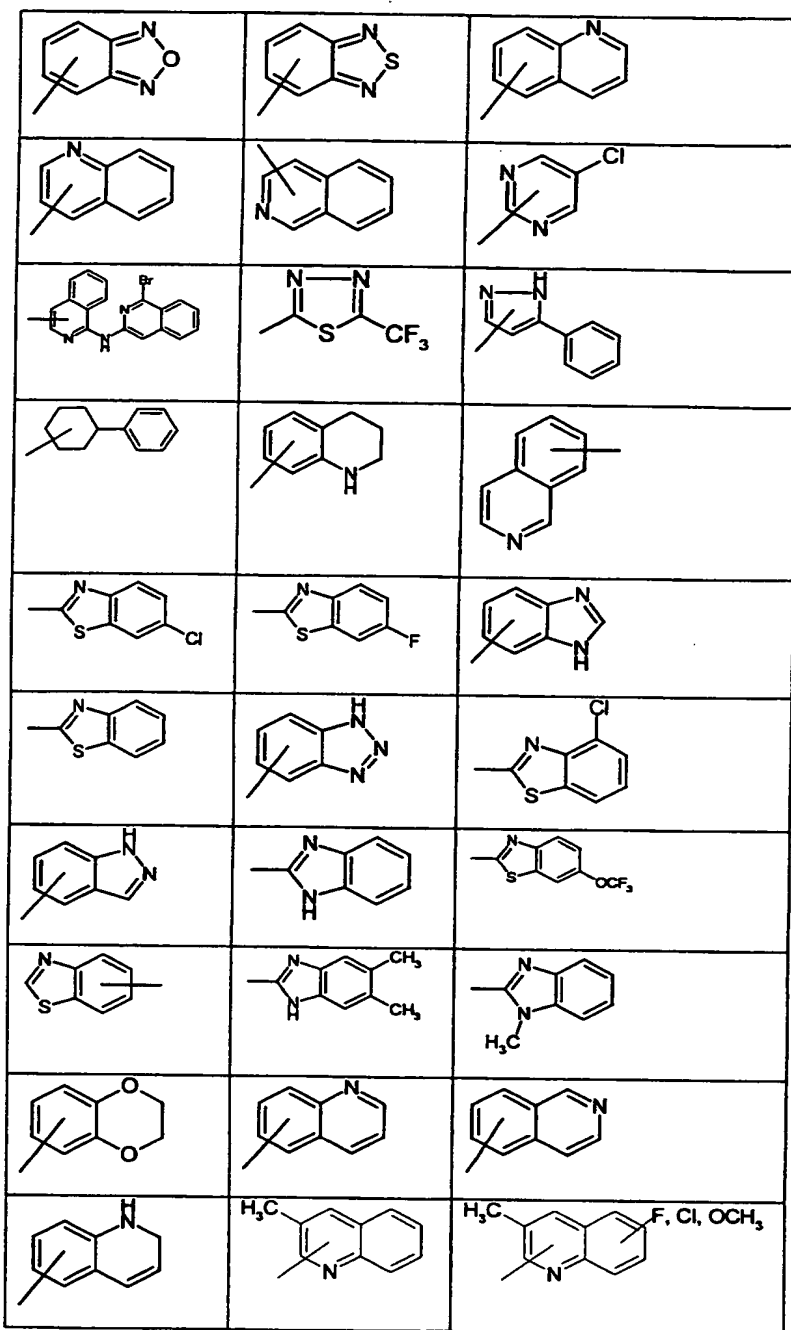
6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl oder für

die Gruppe

GEÄNDERTES BLATT

GEÄNDERTES BLATT

THIS PAGE BLANK (USPTO)



5

steht, wobei Phenyl, substituiertes Phenyl oder Naphthyl nicht unmittelbar an der $=NR^2$ Gruppe in der Bedeutung von A stehen, für Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl steht,

 R^2

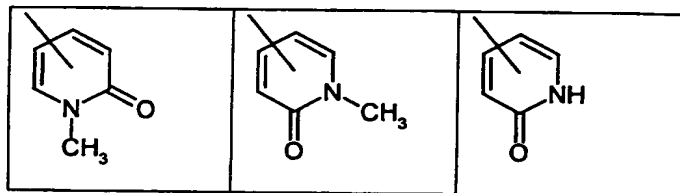
GEÄNDERTES BLATT

GEÄNDERTES BLATT

THIS PAGE BLANK (USPTO)

R^3

für unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy oder Hydroxy substituiertes Naphthyl, Biphenyl, Phenyl, Thiophenyl, Furanyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Triazinyl, Chinoliny oder Isochinoliny oder für die Gruppe

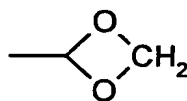


10

 R^4, R^5, R^6 und R^7

steht, unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Carboxyalkyl stehen, oder R^5 und R^6 gemeinsam die Gruppe

15



bilden,

 R^8, R^9 und R^{10}

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl stehen,

20

bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze,

wobei,

- a) falls R^9 für Wasserstoff steht, Y für die Gruppe $-(CH_2)_p-$ steht, in der $p = 1$ bedeutet, R^3 für Phenyl und W für Sauerstoff stehen, darf R^1 nicht für unsubstituiertes Imidazol-1-yl stehen und
- b) falls W für Sauerstoff steht, R^2 für Wasserstoff steht, R^9 für Wasserstoff steht, Y für die Gruppe $-(CH_2)_p-$ steht, in der $p = 1 - 4$ bedeutet und R^1 für Pyridyl steht, oder

25

GEÄNDERTES BLATT

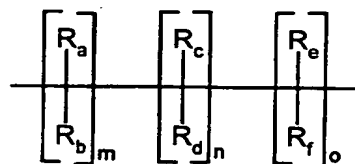
GEÄNDERTES BLATT

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Y für die Gruppe $-(CH_2)_p-$ steht, in der $p = 1$ bedeutet und R^1 für Phenyl oder durch Methyl, Chlor oder Brom einfach substituiertes Phenyl steht und Z für Methyl oder Ethyl steht, darf R^3 nicht für Pyridyl, Phenyl oder einfach durch Methyl, Chlor oder Brom substituiertes Phenyl stehen.

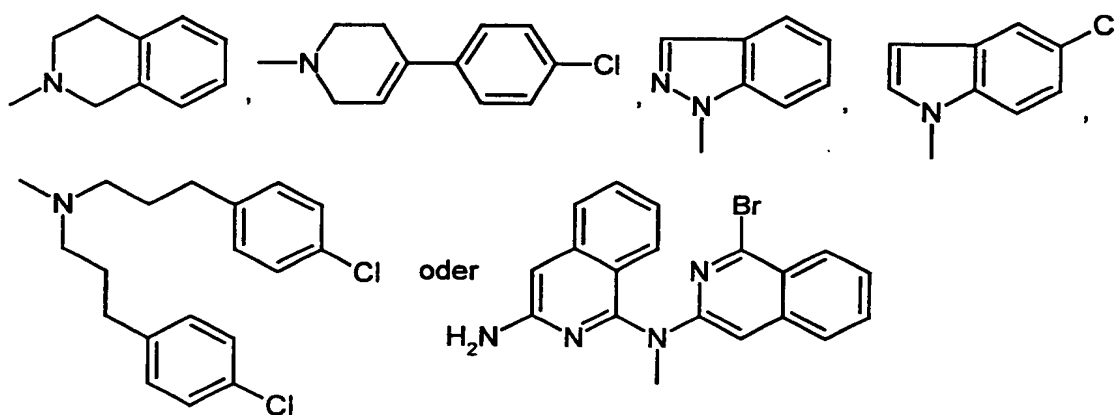
5

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 1, in der
- A für die Gruppe $=NR^2$ steht,
- W für Sauerstoff, Schwefel, zwei Wasserstoffatome oder die Gruppe $=NR^8$ steht,
- 10 Z für die Gruppe $=NR^{10}$, $=N-$ oder $-N(R^{10})-(CH_2)_q-$, verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-6} -Alkyl oder die Gruppe



15

steht,

oder A, Z und R^1 gemeinsam die Gruppe

20

m, n und o

bilden,

für 0 – 3 steht,

q

für 1 – 6 steht,

 $R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f$

unabhängig voneinander für Wasserstoff,

THIS PAGE BLANK (USPTO)

X

Y

p

R¹

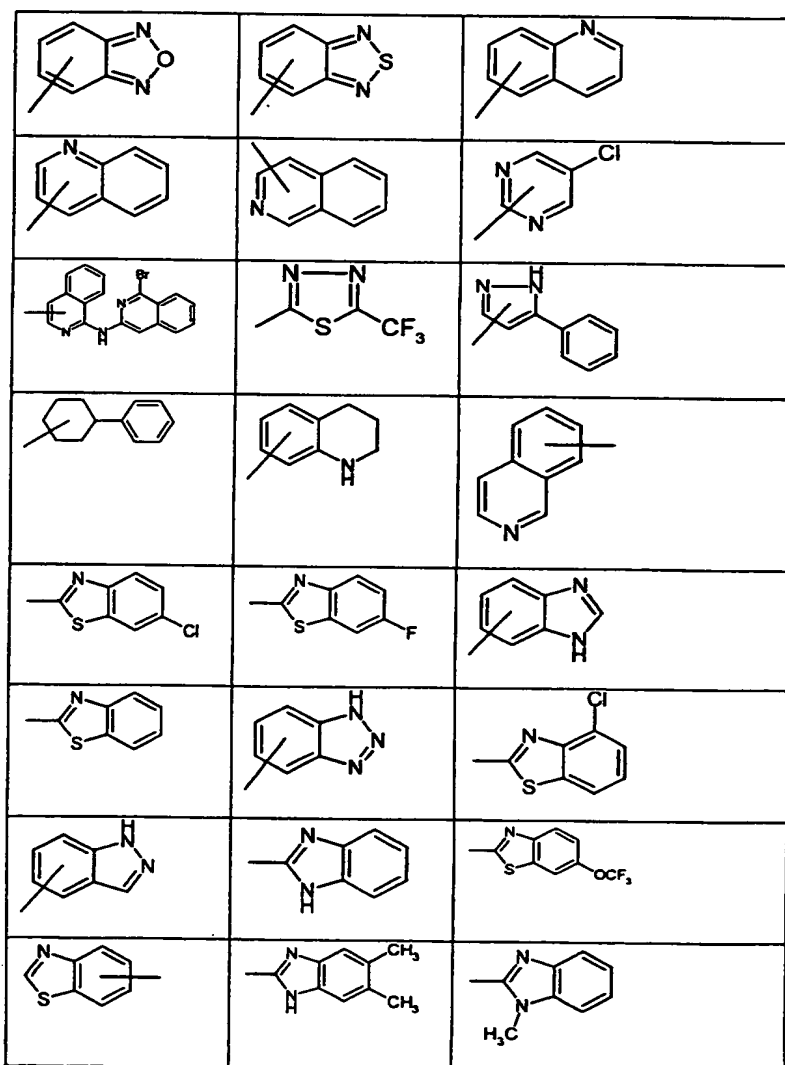
5

10

C₁₋₄ Alkyl oder die Gruppe =NR¹⁰ stehen,für die Gruppe =NR⁹ steht,für die Gruppe -(CH₂)_p steht,

für 1-4 steht,

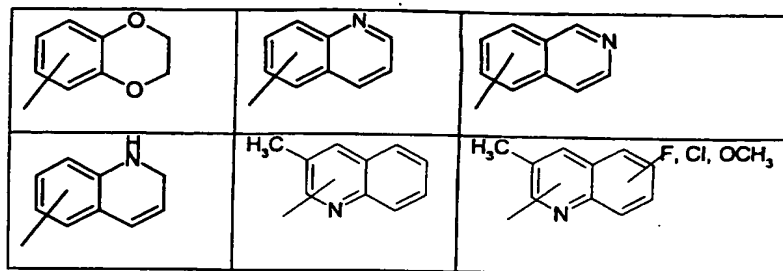
für Phenyl, Pyridyl, 5-Chlor-2,3-Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl, 6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-oxadiazol, 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl oder für ein-oder mehrfach mit C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄- Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, substituiertes Phenyl oder Pyridyl oder für die Gruppe



GEÄNDERTES BLATT

GEAENDERTES BLATT

THIS PAGE BLANK (USPTO)



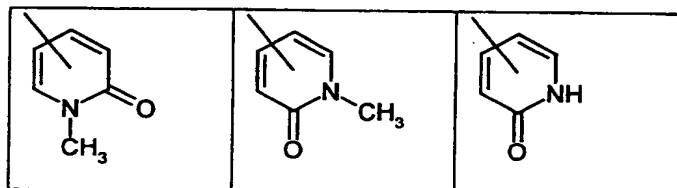
steht, wobei Phenyl, substituiertes Phenyl oder Naphthyl nicht unmittelbar an der =NR² Gruppe in der Bedeutung von A stehen,

R²

R³

für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl steht,

für unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy oder Hydroxy substituiertes Naphthyl, Biphenyl, Phenyl, Thiophenyl, Furanyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Triazinyl, Chinolinyll oder Isochinolinyll oder für die Gruppe

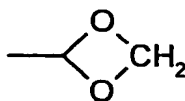


steht,

R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷

unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C₁₋₆-Alkoxy oder C₁₋₆-Alkyl stehen,

oder R⁵ und R⁶ gemeinsam die Gruppe



bilden,

R⁸, R⁹ und R¹⁰

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl stehen,

GEÄNDERTES BLATT

GEÄNDERTES BLATT

THIS PAGE BLANK (USPTO)

bedeuten, sowie der n Isomeren und Salze, wobei,
falls W für Sauerstoff steht, R^2 für Wasserstoff steht, R^9 für Wasserstoff steht,
Y für die Gruppe $-(CH_2)_p-$ steht, in der $p = 1 - 4$ bedeutet und R^1 für Pyridyl
steht,

oder

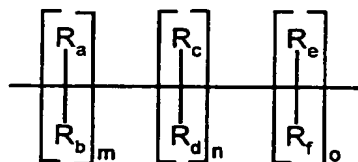
Y für die Gruppe $-(CH_2)_p-$ steht, in der $p = 1$ bedeutet und R^1 für Phenyl oder
durch Methyl, Chlor oder Brom einfach substituiertes Phenyl steht und Z für
Methyl oder Ethyl steht, darf R^3 nicht für Pyridyl, Phenyl oder einfach durch
Methyl, Chlor oder Brom substituiertes Phenyl stehen.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 und 2, in
der

A für die Gruppe $=NR^2$ steht,

W für Sauerstoff, Schwefel oder zwei
Wasserstoffatome steht,

Z für die Gruppe $=NR^{10}$, $=N-$ oder $-N(R^{10})-(CH_2)_q-$
oder die Gruppe

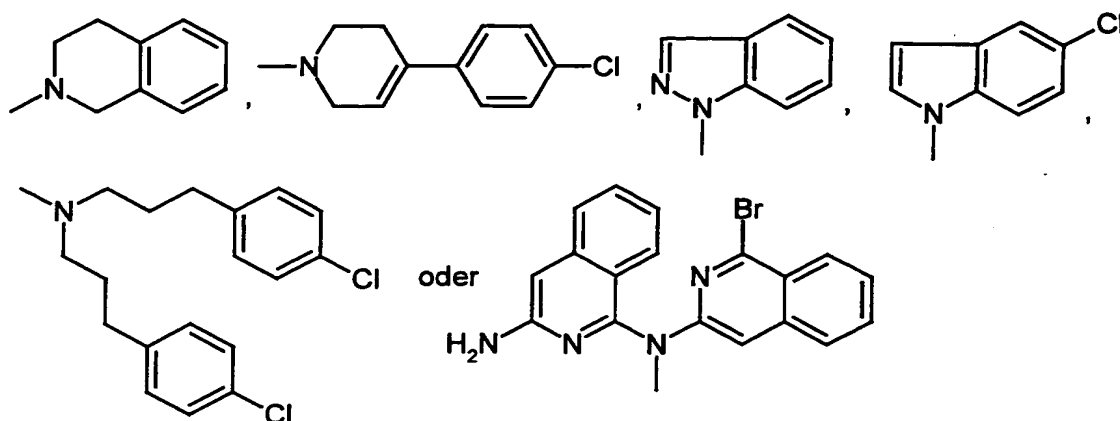


steht, oder A, Z und R^1 gemeinsam die Gruppe

GEÄNDERTES BLATT

GEÄNDERTES BLATT

TWO PAGE BLANK (USPTO)



bilden,

für 0 – 3 stehen,

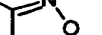





für 1 – 6 steht,

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl oder die Gruppe $=NR^{10}$ stehen,

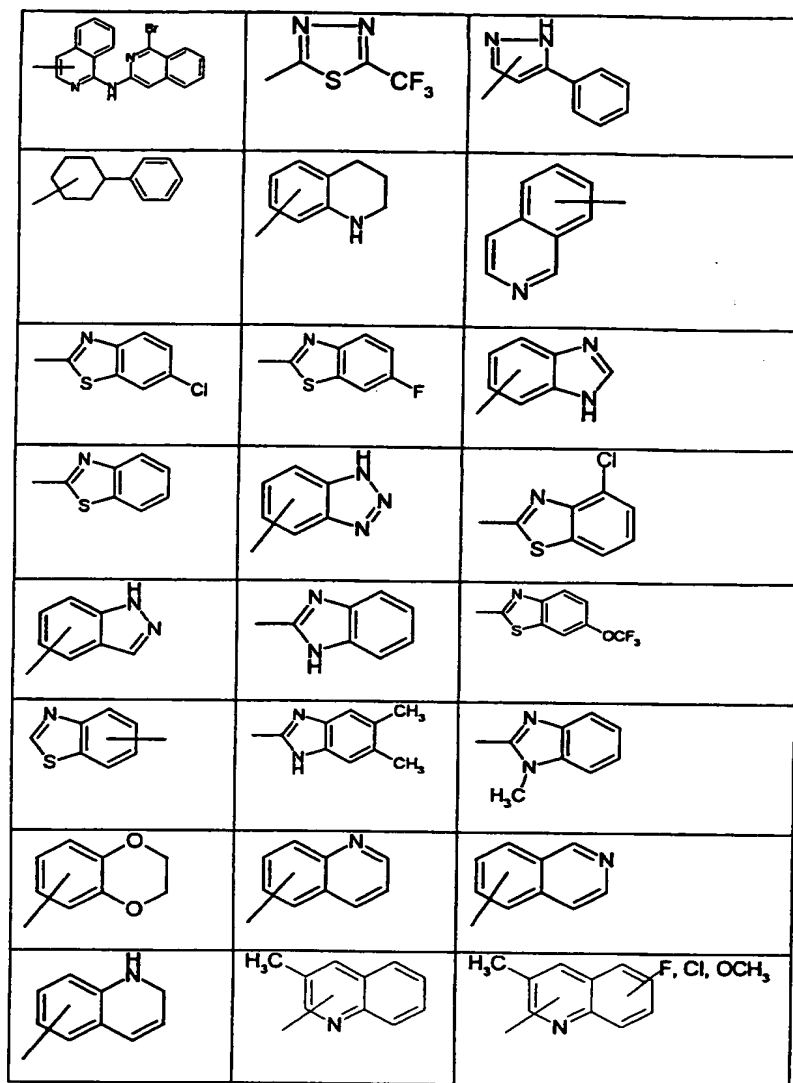
für die Gruppe $=NR^9$ steht,

für die Gruppe $-\text{CH}_2-$ steht,

für Phenyl, Pyridyl, p-Chlorphenyl, p-Methylphenyl, p-Methoxyphenyl, 5-Chlor-2,3-Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl, 6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-oxadiazol, 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphtyl, oder für ein oder mehrfach mit C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, substituiertes Phenyl oder Pyridyl oder für die Gruppe

THIS PAGE BLANK (USPTO)

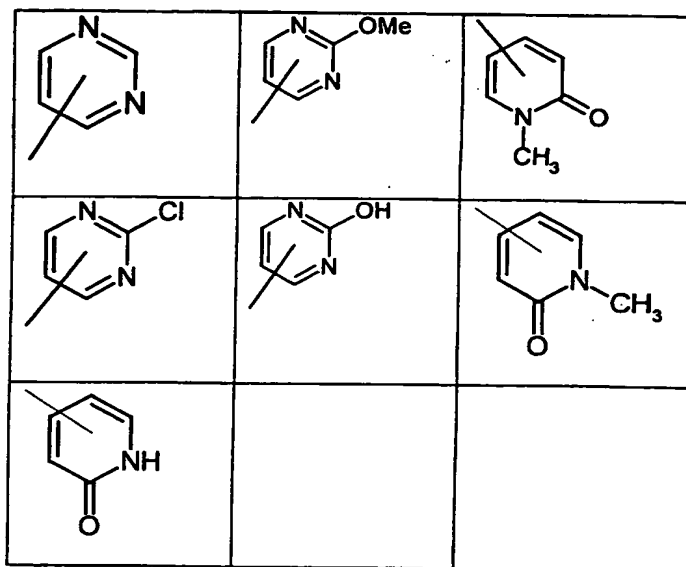


steht, wobei Phenyl oder substituiertes Phenyl oder Naphthyl nicht unmittelbar an der $=NR^2$ Gruppe in der Bedeutung von A stehen, für Wasserstoff oder Methyl steht, für Pyridyl oder für ein- oder mehrfach mit Hydroxy, Halogen, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl oder für die Gruppe

GEÄNDERTES BLATT

GEÄNDERTES BLATT

THIS PAGE BLANK (USPTO)

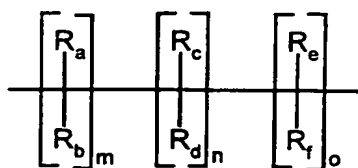


steht,
 R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen,
 5 Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl stehen,
 R⁴ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff
 stehen,
 R⁹ für Wasserstoff steht,
 R¹⁰ für Wasserstoff oder Methyl steht, bedeuten, sowie
 10 deren Isomeren und Salze, wobei, falls W für Sauerstoff steht, R² für
 Wasserstoff steht, R⁹ für Wasserstoff steht,
 R¹ für Pyridyl steht,
 oder
 R¹ für Phenyl oder durch Methyl, Chlor oder Brom einfach substituiertes
 15 Phenyl steht und Z für Methyl oder Ethyl steht, darf R³ nicht für Pyridyl oder
 einfach durch Methyl, Chlor oder Brom substituiertes Phenyl stehen.

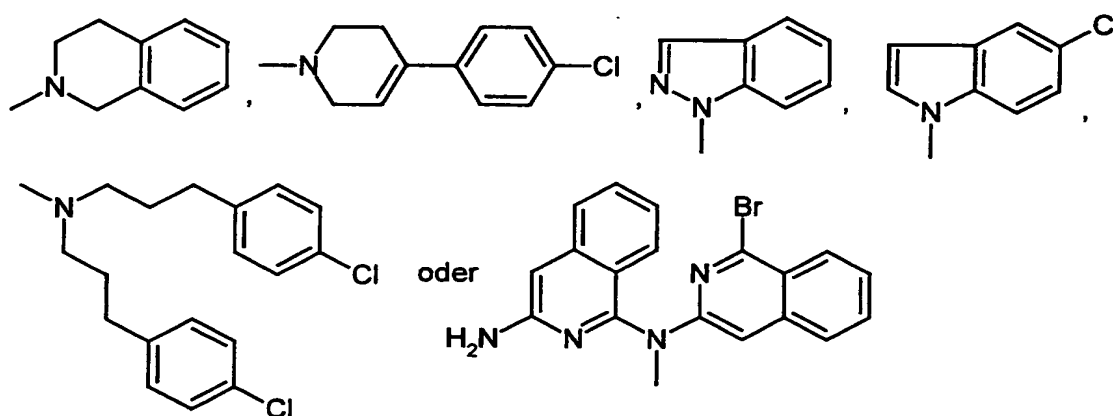
4. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in
 20 der

A für die Gruppe =NR² steht,
 W für Sauerstoff steht,
 Z für die Gruppe =NR¹⁰, =N- oder
 -N(R¹⁰)-(CH₂)_q- oder die Gruppe

THIS PAGE BLANK (USPTO)



steht, oder A, Z und R¹ gemeinsam die Gruppe



5

m, n und o

q

10

R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f

X

Y

R¹

15

bilden,

für 0 – 3 stehen,

für 1 – 6 steht,

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl oder die Gruppe =NR¹⁰ stehen,

für die Gruppe =NR⁹ steht,

für die Gruppe -CH₂- steht,

für Phenyl, Pyridyl, 5-Chlor-2,3-Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl, 6-Fluor-1H-indol-3-yl,

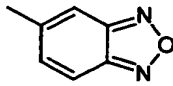
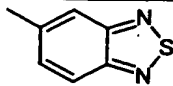
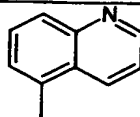
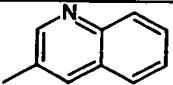
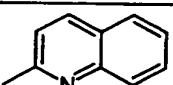
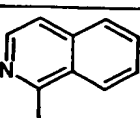
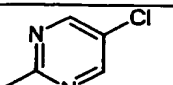
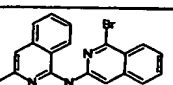
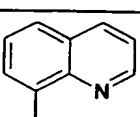
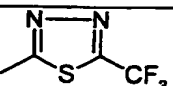
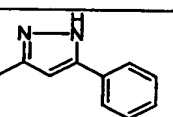
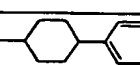
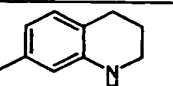
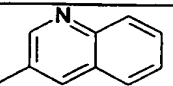
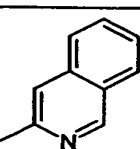
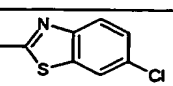
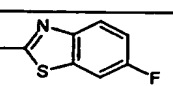
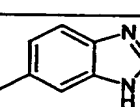
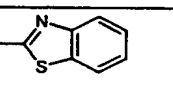
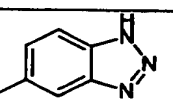
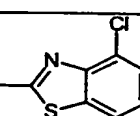
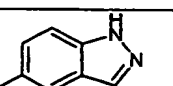
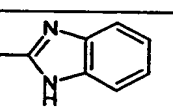
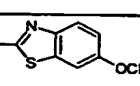
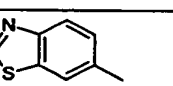
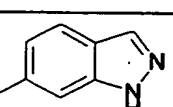
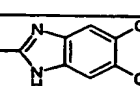
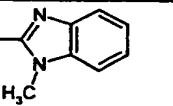
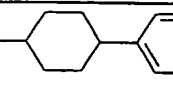
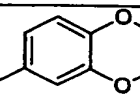
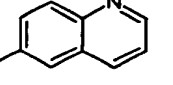
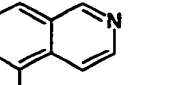
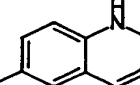
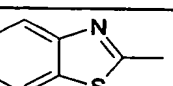
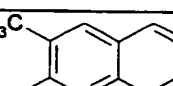
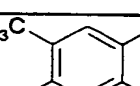
Naphthyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-oxadiazol oder 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl oder für ein- oder mehrfach mit C₁-C₄-Alkyl,

C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, substituiertes Phenyl oder Pyridyl oder für die

20

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Gruppe

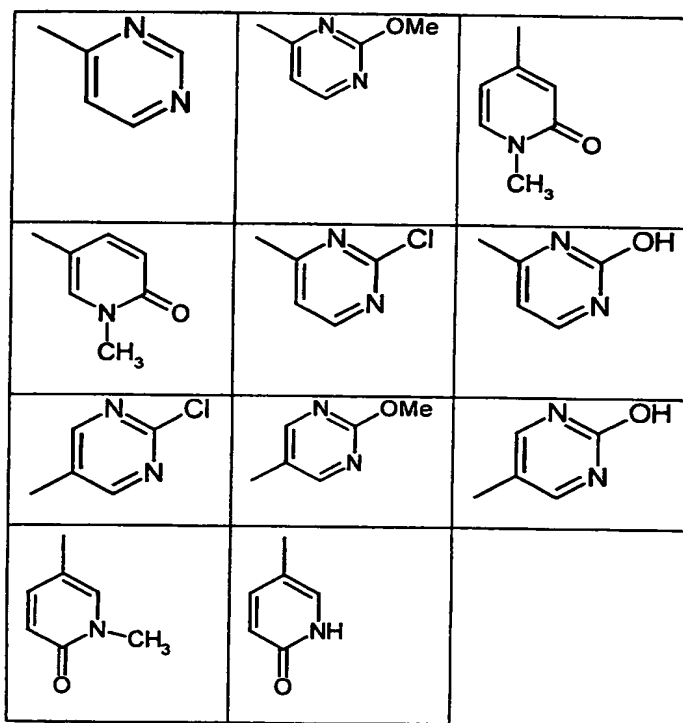
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		

THIS PAGE BLANK (USPTO)

steht, wobei Phenyl, oder substituiertes Phenyl oder Naphthyl nicht unmittelbar an der $=NR^2$ Grupp in der Bedeutung von A stehen,

5 R^2
 R^3

für Wasserstoff oder Methyl steht,
für Pyridyl oder für ein- oder mehrfach mit Hydroxy, Halogen, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl, Pyridyl oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl oder für
10 die Gruppe



15

 R^5 und R^6

steht,
unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl stehen,
unabhängig voneinander für Wasserstoff und Halogen stehen,

20

 R^9

für Wasserstoff steht,

THIS PAGE BLANK (USPTO)

15

R^{10} für Wasserstoff oder Methyl steht, bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze, wobei, falls R^2 für Wasserstoff steht, R^1 für Pyridyl steht,

oder

- 5 R^1 für Phenyl oder durch Methyl, Chlor oder Brom einfach substituiertes Phenyl steht und Z für Methyl oder Ethyl steht, darf R^3 nicht für Pyridyl oder einfach durch Methyl, Chlor oder Brom substituiertes Phenyl stehen.

10

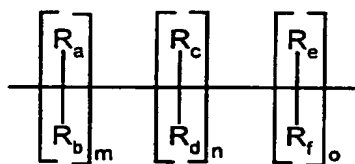
5. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in der

A für die Gruppe $=NR^2$ steht,

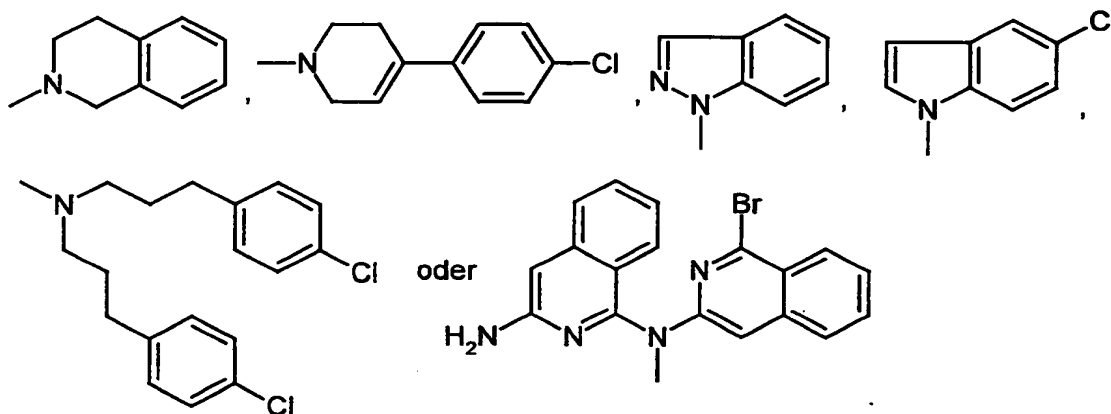
W für Schwefel steht,

15

Z für die Gruppe $=NR^{10}$, $=N-$,
 $-N(R^{10})-(CH_2)_q-$ oder die Gruppe



steht, oder A, Z und R^1 gemeinsam die Gruppe



20

THIS PAGE BLANK (USPTO)

m, n und o

q

5

 $R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f$

X

Y

 R^1

10

15

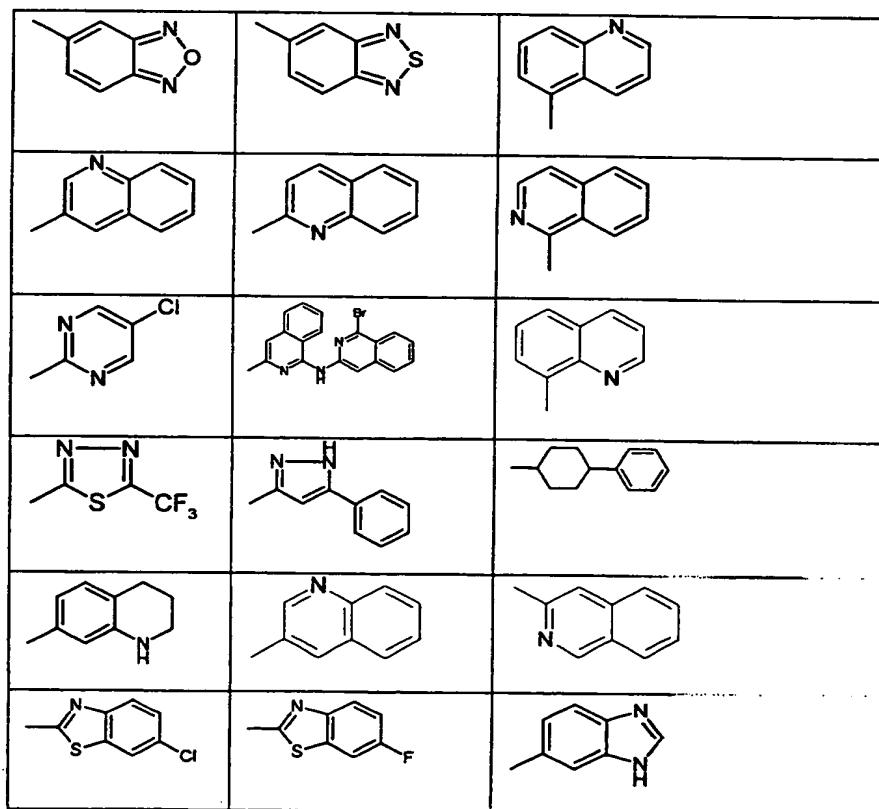
bilden,

für 0 – 3 stehen,

für 1 – 6 steht,

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl oder die Gruppe $=NR^{10}$ stehen,für die Gruppe $=NR^9$ steht,für die Gruppe $-CH_2-$ steht,

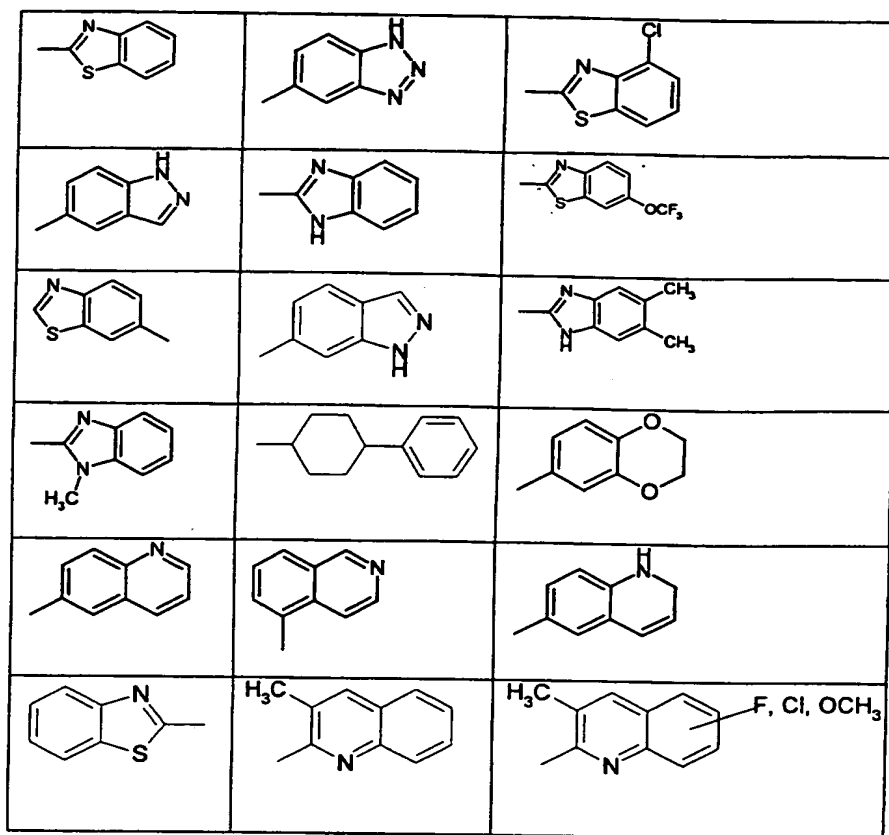
für Phenyl, Pyridyl, 5-Chlor-2,3-Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl, 6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-oxadiazol oder 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl oder für ein- oder mehrfach mit C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, substituiertes Phenyl oder Pyridyl oder für die Gruppe



GEÄNDERTES BLATT

GEÄNDERTES BLATT

THIS PAGE BLANK (USPTO)



steht, wobei Phenyl, oder substituiertes Phenyl oder Naphthyl nicht unmittelbar an der $=NR^2$ Gruppe in der Bedeutung von A stehen,

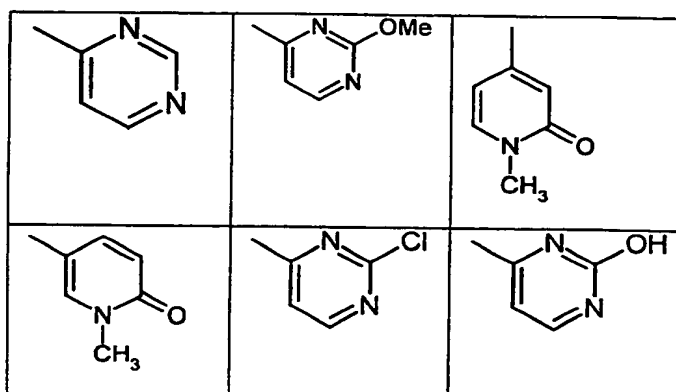
R^2

R^3

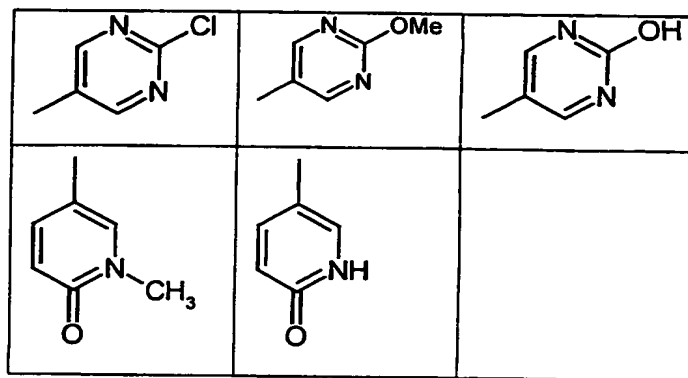
für Wasserstoff oder Methyl steht,

für Pyridyl oder für ein- oder mehrfach mit Hydroxy, Halogen, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl, Pyridyl oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl

oder die Gruppe



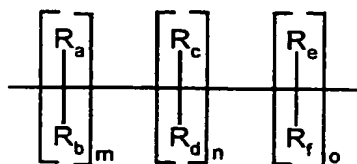
THIS PAGE BLANK (USPTO)



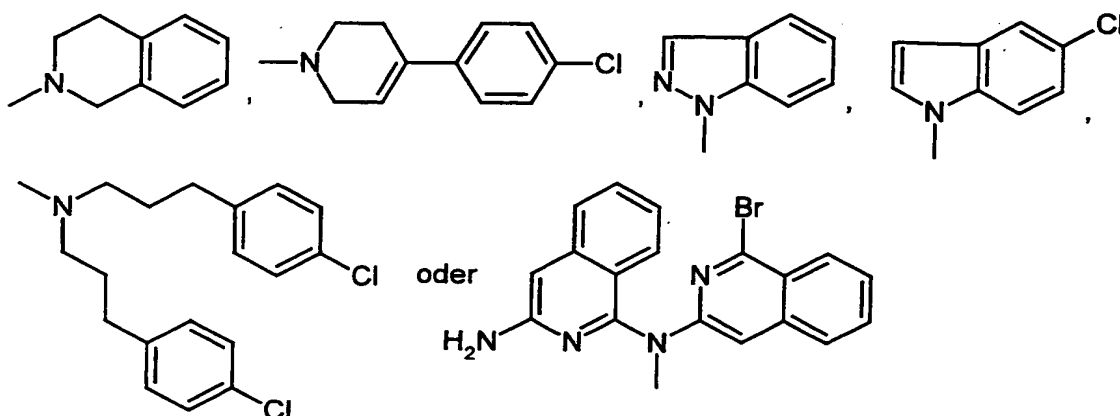
steht,
 R^5 und R^6 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen,
 5 R^4 und R^7 Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl stehen,
 unabhängig voneinander für Wasserstoff und
 Halogen stehen,
 R^9 für Wasserstoff steht,
 R^{10} für Wasserstoff oder Methyl steht, bedeuten, sowie
 10 deren Isomeren und Salze.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in
 15 der

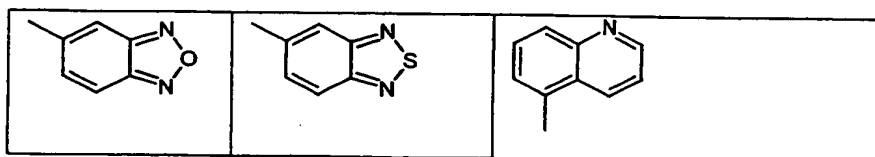
A für die Gruppe $=NR^2$ steht,
 W für zwei Wasserstoffatome steht,
 Z für die Gruppe $=NR^{10}$, $=N-$ oder
 $-N(R^{10})-(CH_2)_q-$ oder die Gruppe



THIS PAGE BLANK (USPTO)

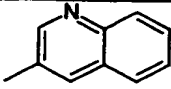
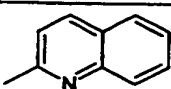
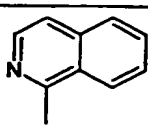
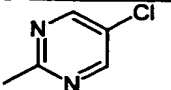
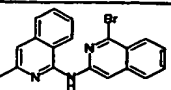
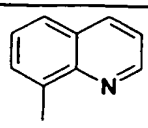
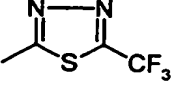
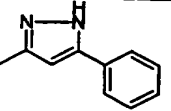
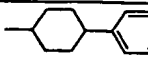
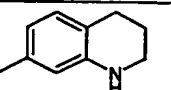
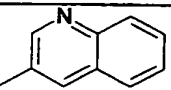
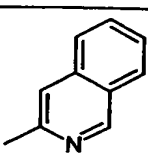
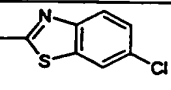
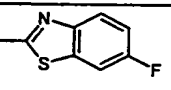
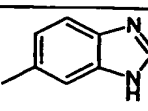
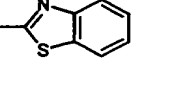
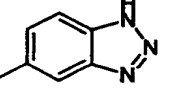
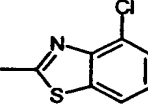
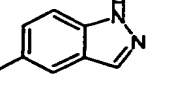
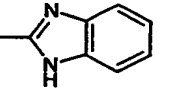
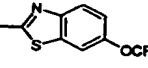
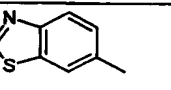
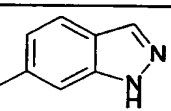
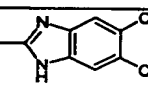
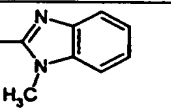
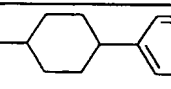
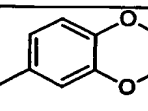
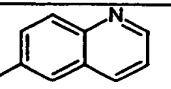
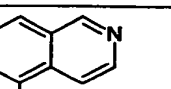
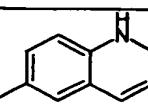
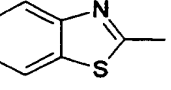
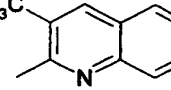
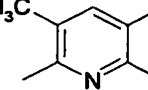


für Phenyl, Pyridyl, 5-Chlor-2,3-Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl, 6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-oxadiazol oder 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl oder für ein- oder mehrfach mit C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, substituiertes Phenyl oder Pyridyl oder für die Gruppe

 \mathbb{R}^1 

GEAENDERTES BLATT

THIS PAGE BLANK (USPTO)

steht, wobei Phenyl, oder substituiertes

GEÄNDERTES BLATT

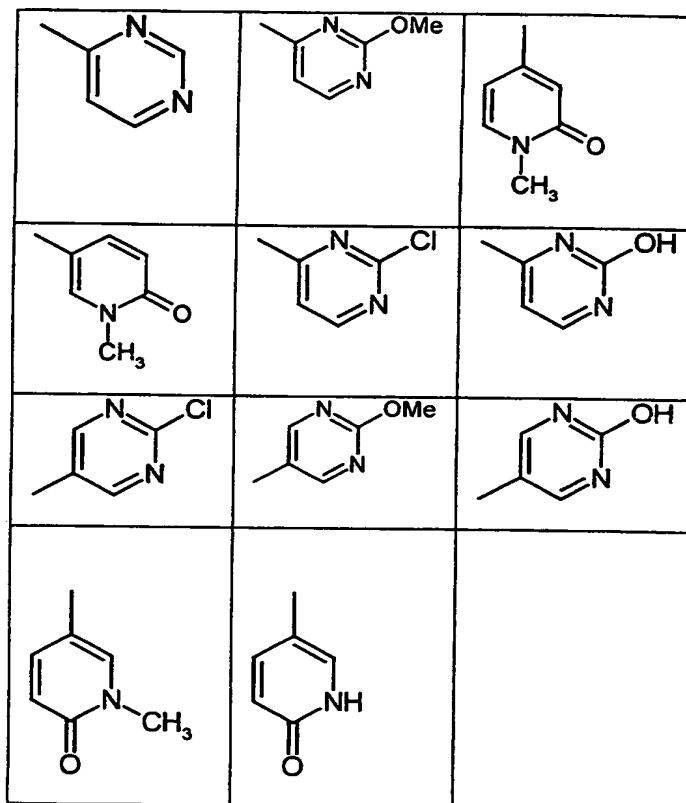
GEÄNDERTES BLATT

THIS PAGE BLANK (uspto)

R²R³

5

Phenyl oder Naphthyl nicht unmittelbar an d r =NR²
 Gruppe in der Bedeutung von A steht n,
 für Wasserstoff oder Methyl steht,
 für Pyridyl oder für ein- oder mehrfach mit Hydroxy,
 Halogen, Methyl oder Methoxy substituiertes
 Phenyl, Pyridyl oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl
 oder die Gruppe



10

R⁴ und R⁷R⁵ und R⁶

15

R⁹R¹⁰

steht,
 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen,
 Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl stehen,
 unabhängig voneinander für Wasserstoff und
 Halogen stehen,
 für Wasserstoff steht,
 für Wasserstoff oder Methyl steht, bedeuten, sowie
 deren Isomeren und Salze.

20

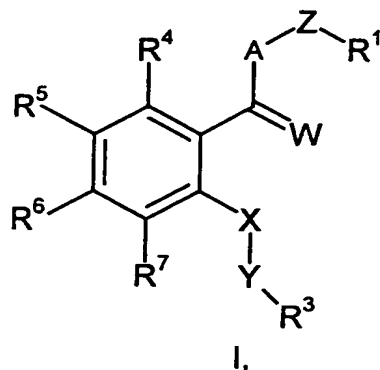
GEÄNDERTES BLATT

GEÄNDERTES BLATT

THIS PAGE BLANK (USPTO)

22

7. Verwendung der Verbindung n der allgemeinen Formel I



5

in der

A

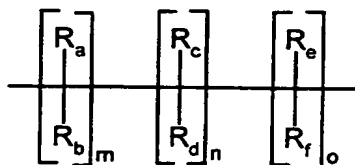
für die Gruppe $=NR^2$ steht,

W

für Sauerstoff, Schwefel, zwei Wasserstoffatome oder die Gruppe $=NR^8$ steht,

10

Z

für die Gruppe $=NR^{10}$, $=N-$ oder $-N(R^{10})-(CH_2)_q-$, verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-6} -Alkyl oder die Gruppe

15

steht,

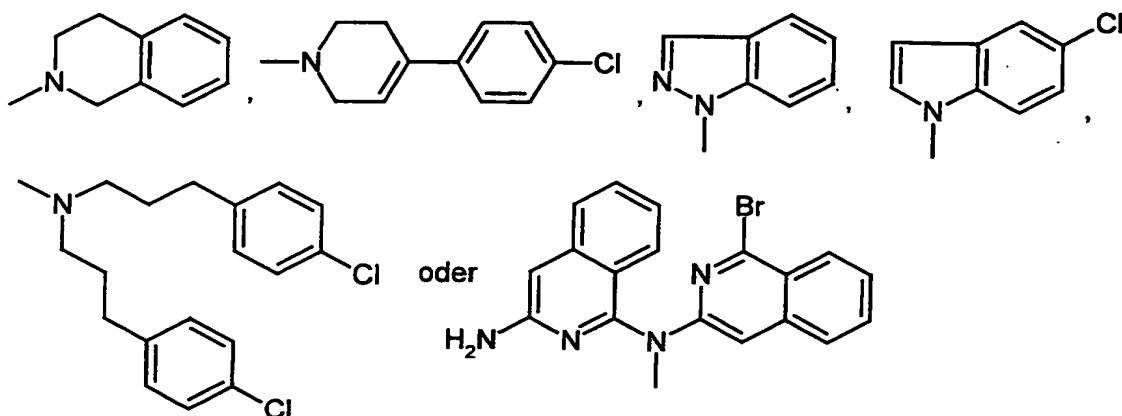
20

oder A, Z und R^1 gemeinsam die Gruppe

GEÄNDERTES BLATT

GEÄNDERTES BLATT

THIS PAGE BLANK (USPTO)



5

m, n und o

q

 $R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f$

10

X

Y

15

p

 R^1

20

25

bilden,

für 0 – 3 steht,

für 1 – 6 steht,

unabhängig voneinander für Wasserstoff,

 C_{1-4} Alkyl oder die Gruppe $=NR^{10}$ stehen und / oder R_a und/ oder R_b mit R_c und/ oder R_d oder R_c mit R_e und/ oder R_f eine Bindung bilden können,für die Gruppe $=NR^9$ steht,für die Gruppe $-(CH_2)_p$ steht,

für 1-4 steht,

für unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder

mehrfach mit Halogen, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy,

Hydroxy, Nitro, Cyano, ein- oder mehrfach mit

Halogen substituiertes C_{1-6} -Alkyl oder C_{1-6} -Alkoxy

substituiertes Naphthyl, Biphenyl, Phenyl,

Thiophenyl, Furanyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl,

Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Triazinyl, Chinolinyl

oder Isochinolinyl; oder 5-Chlor-2,3-Dihydroindol-1-yl,

2,3-Dihydroindol-1-yl, Thienyl, 6-Fluor-1H-indol-3-yl,

1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-oxadiazol,

GEÄNDERTES BLATT

GEÄNDERTES BLATT

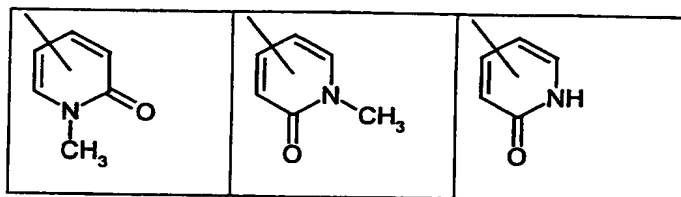
THIS PAGE BLANK (USPTO)

6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl oder für die Gruppe

THIS PAGE BLANK (USPTO)

R^2 R^3

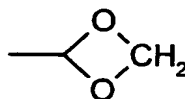
für Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl steht,
 für unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder
 mehrfach mit Halogen, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy oder
 Hydroxy substituiertes Naphthyl, Biphenyl, Phenyl,
 Thiophenyl, Furanyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl,
 Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Triazinyl, Chinolinyl
 oder Isochinolinyl oder für die Gruppe



steht,

 R^4, R^5, R^6 und R^7

unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen
 oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder
 mehrfach mit Halogen substituiertes C_{1-6} -Alkoxy,
 C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Carboxyalkyl stehen,
 oder R^5 und R^6 gemeinsam die Gruppe



bilden,

 R^8, R^9 und R^{10}

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C_{1-6} -
 Alkyl stehen,

bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze, zur

Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren, Psoriasis,
 Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma,
 Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom,
 Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropathie,
 maligne Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopathische Syndrome,
 Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische
 Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen,
 Arteriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes und zur Hemmung der

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkathetherbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen wie z. B. Stents.

5

8. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 6.

- 10 9. Arzneimittel gemäß Anspruch 8, zur Behandlung von Tumoren, Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopathische Syndrome,
15 Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes und zur Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkathetherbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von
20 Gefäßen wie z. B. Stents.

- 25 10. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6 und Arzneimittel, gemäß den Ansprüchen 6 und 8, mit geeigneten Formulierungen und Trägerstoffen.

11. Verwendung der Verbindungen der Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und FLT.

30

12. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, in Form eines pharmazeutischen Präparats für die enterale, parenterale und orale Applikation.

GEÄNDERTES BLATT

GEÄNDERTES BLATT

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 51673AWOM1XX	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP99/08478	International filing date (day/month/year) 09 November 1999 (09.11.99)	Priority date (day/month/year) 10 November 1998 (10.11.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 213/38, 409/12, 401/12, 213/40, 413/12, 417/12, 401/14, 405/12, C07C 237/30, C07D 213/61, 265/26, A61K 31/4409, 31/166, A61P 17/00, 35/00		
Applicant SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet. <input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of <u>26</u> sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input checked="" type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 08 May 2000 (08.05.00)	Date of completion of this report 30 November 2000 (30.11.2000)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP99/08478

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
pages _____ 1-71 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____ 1-12 _____, filed with the letter of _____ 03 November 2000 (03.11.2000)
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☒ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

THIS IS NOT BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP99/08478

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 1(part),2(part),3(part),5,6,7(part),8(part),9(part),10(part),11,12

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 11-12
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

See separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☒ the claims, or said claims Nos. 1(part),2(part),3(part),5,6,7(part),8(part),9(part),10(part) are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 1(part),2(part),3(part),5,6,7(part),8(part),9(part),10(part).

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

THIS PAGE BLANK (uspto)

THIS PAGE BLANK (uspto)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 99/08478

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

CONTINUATION OF BOX I, point 5

The meanings of aryl as non-substituted naphthyl and optionally substituted biphenyl are included in the condition of the original version of the application (see page 7 of the description). Consequently, the specification of aryl in Claim 1 as phenyl, substituted phenyl or naphthyl only is regarded as an inadmissible extension (PCT Rule 70.2(c)).

CONTINUATION OF BOX III

- (i) This written opinion concerns only the compounds of general Formulae I and V, in which W stands for oxygen (PCT Rule 66.1(e)).
- (ii) Claims 11-12 concern a subject matter which, in the opinion of the Examiner, falls under PCT Rule 67.1(iv). Consequently, no expert opinion is established regarding the industrial applicability of the subject matter of these claims (PCT Article 34(4)(a)(i)).

THIS PAGE BLANK (uspto)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 99/08478

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	7 (part)	YES
	Claims	1 (part)-4, 8 (part)-12 (part)	NO
Inventive step (IS)	Claims	1 (part)-4, 7 (part)-12 (part)	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1 (part)-4 (part), 7 (part)-10 (part)	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

(i) This report makes reference to the following documents:

- D1: US-A-3 409 668
- D2: DE-A-34 06 416
- D3: EP-A-0 564 356
- D4: "Analgesic, anticonvulsant and anti-inflammatory activities of 1H,3H-quinazoline-2,4-diones", Chem. Abs. 110:165551h (1989), XP002135868 & ANN. PHARM. FR. (1989), 46(4), 223-32
- D5: BULLETIN DE LA SOCIETE CHIMIQUE DE FRANCE, Vol. 5-6, No. 2, 1975, pages 1331-1338
- D6: J. Heterocyclic Chem, **12**, 565 (1975)
- D7: DE-A-26 52 144
- D8: Chem. Abs., Vol.- 85, No. 3 (1976), abstract no. 21433p
- D9: WO-A-97/34895 (copy attached).

(ii) Claim 1 contains a condition (see the definition of R₁). The applicant is requested to explain this condition and to indicate, if need be, the prior art that concerns this condition (PCT Rule 5.1(a)(ii)).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

- (iii) The conditions introduced in Claim 1 do not appear apt to establish novelty over D2 and D7.

The subject matter of Claim 1 still overlaps with the compounds of Formula (7) disclosed in D2 in the cases in which YR_3 stands for benzyl, A for $=NR_2$ and R_1 for imidazol-1-yl substituted one or several times by C_1 - C_6 -alkyl.

The overlap with the compounds of Formula (VIII) disclosed in D7 in the cases in which R_1 stands for pyridyl appears to be excluded. However, the claimed subject matter still appears to overlap in the cases in which R_1 stands for phenyl, $p=2-4$ and R_3 stands for pyridyl.

It seems that condition (b) should read: "... or Z stands for $-CH_2-$ and R_1 for phenyl, and R_3 must not stand for pyridyl, phenyl or phenyl substituted one or several times by methyl, chlorine or bromine.

- (v) D9 is considered the closest prior art and discloses N-7-heterocycl-yl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidines active as protein-tyrosine-kinase inhibitors.

The application addresses the problem of providing anthranilic acid amides which inhibit tyrosine phosphorylation and persistent angiogenesis. The proposed compounds appear to represent a solution to the problem (see pages 67-71 of the description). Consequently, an inventive step can be acknowledged, since the problem does not appear to be solved in an obvious manner, in view of the structural difference from the compounds of D9 (PCT Article 33(3)).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 99/08478

(vi) In the PCT Contracting States, there are no uniform criteria for assessing the industrial applicability of Claim 7 in its present form. Patentability can also depend on the wording of the claims. The EPO, for example, does not recognise the industrial applicability of claims to the use of a compound in a medical treatment; it does, however, allow claims to the first use of a known compound in a medical treatment or to the use of such a compound in the manufacture of a drug for a new medical treatment.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 99/08478

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

Pursuant to PCT Rule 5.1(a)(ii), the cited prior art documents D2 and D4-D8 should have been acknowledged in the description.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : C07D 213/38, 409/12, 401/12, 213/40, 413/12, 401/12, 401/12, C07C 237/30, C07D 213/61, 417/12, 401/12, 401/12, 401/14, 401/12, 405/12, 417/12, 405/12, 265/26	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/27819 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 18. Mai 2000 (18.05.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/08478 (22) Internationales Anmeldedatum: 9. November 1999 (09.11.99) (30) Prioritätsdaten: 9824579.8 10. November 1998 (10.11.98) GB 199 10 396.8 3. März 1999 (03.03.99) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13342 Berlin (DE). NOVARTIS AKTIENGESELLSCHAFT [CH/CH]; Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel (CH). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HUTH, Andreas [DE/DE]; Dammweg 113, D-12437 Berlin (DE). SEIDELMANN, Dieter [DE/DE]; Stierstrasse 14, D-12159 Berlin (DE). THIERAUCH, Karl-Heinz [DE/DE]; Hochwildpfad 47, D-14169 Berlin (DE). BOLD, Guido [CH/CH]; Bleumathhöhe 16, CH-5073 Gipf-Oberfrick (CH). MANLEY, Paul, William [GB/CH]; Bruggweg 12, CH-4144 Arlesheim (CH). FURET, Pascal [FR/FR]; 24, rue du Riegels-		<p>bourg, F-68800 Thann (FR). WOOD, Jeanette, Marjorie [NZ/CH]; In den Kleematten 18, CH-4105 Biel-Benken (CH). MESTAN, Jürgen [DE/DE]; Simon-Veit-Gasse 4, D-79312 Emmendingen (DE). BRÜGGEN, Jose [DE/CH]; Schützengasse 5, CH-4125 Riehen (CH). FERRARI, Stefano [IT/CH]; Baselstrasse 63, CH-4132 Muttenz (CH). KRÜGER, Martin [DE/DE]; Heerrufer Weg 7 a, D-13465 Berlin (DE). OTTOW, Eckhard [DE/DE]; Moltkestrasse 48, D-12203 Berlin (DE). MENRAD, Andreas [DE/DE]; Allerstrasse 7, D-16515 Oranienburg (DE). SCHIRNER, Michael [DE/DE]; Birkenallee 12, D-13158 Berlin (DE).</p> <p>(74) Anwalt: MAGER, Knut; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).</p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p>
(54) Title: ANTHRANILIC ACID AMIDES AND THE USE THEREOF AS MEDICAMENTS (54) Bezeichnung: ANTHRANILSÄUREAMIDE UND DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL (57) Abstract The invention relates to anthranilic acid amides and the use thereof as medicaments for the treatment of diseases that are triggered by persistent angiogenesis, in addition to intermediate products in the production of anthranilic acid amides. (57) Zusammenfassung Es werden Anthranilsäureamide und deren Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen, die durch persistente Angiogenese ausgelöst werden, sowie deren Zwischenprodukte zur Herstellung der Anthranilsäureamide beschrieben.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Anthranilsäureamide und deren Verwendung als Arzneimittel

Die Erfindung betrifft Anthranilsäureamide und deren Verwendung als
5 Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen, die durch persistente
Angiogenese ausgelöst werden sowie deren Zwischenprodukte zur Herstellung
der Anthranilsäureamide.

Persistente Angiogenese kann die Ursache für verschiedene Erkrankungen wie
10 Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma,
Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom,
Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne
Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopathische Syndrome,
Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen,
15 wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen und
Arteriosklerose sein oder zu einer Verschlimmerung dieser Erkrankungen
führen.

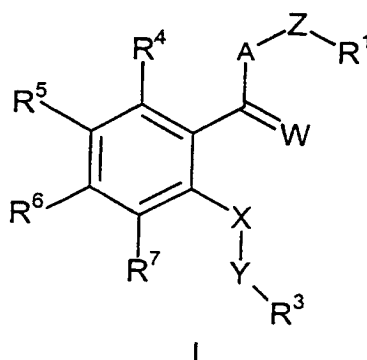
Eine direkte oder indirekte Inhibition des VEGF-Rezeptors kann zur Behandlung
20 derartiger Erkrankungen und anderer VEGF-induzierter pathologischer
Angiogenese und vaskularer permeabler Bedingungen, wie Tumor-
Vaskularisierung, verwendet werden. Beispielsweise ist bekannt, daß durch
lösliche Rezeptoren und Antikörper gegen VEGF das Wachstum von Tumoren
gehemmt werden kann.

25 Die persistente Angiogenese wird durch den Faktor VEGF über seinen
Rezeptor induziert. Damit VEGF diese Wirkung entfalten kann ist es nötig, daß
VEGF am Rezeptor bindet und eine Tyrosinphosphorylierung hervorgerufen
wird.

Es sind bereits Phenyl-Anthranilamid-Derivate bekannt, die als Angiotensin II-Antagonisten (EP 564 356) und als Entzündungshemmer und Anti-Ulcera-Verbindungen (U.S. 3,409,668) zur Anwendung kommen.

5

Es wurde nun gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I



10

in der

A

für die Gruppe $=NR^2$ steht,

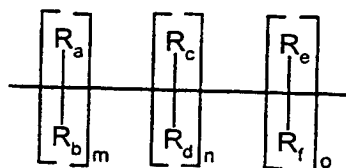
W

für Sauerstoff, Schwefel, zwei Wasserstoffatome
oder die Gruppe $=NR^8$ steht,

Z

für die Gruppe $=NR^{10}$ oder $=N-$, $-N(R^{10})-(CH_2)_q-$,
verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-6} -Alkyl oder die
Gruppe

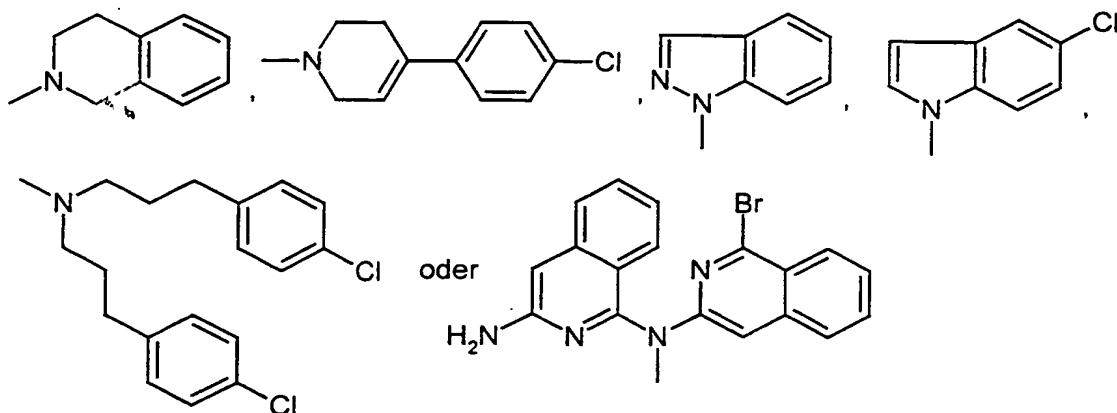
15



20

steht,

oder A, Z und R^1 gemeinsam die Gruppe



5 bilden,

m, n und o

q

R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f

für 0 – 3 steht,

für 1 – 6 steht

unabhängig voneinander für Wasserstoff,

C₁₋₄ Alkyl oder die Gruppe =NR¹⁰ stehen und /

oder R_a und oder R_b mit R_c und oder R_d oder

R_c mit R_e und oder R_f eine Bindung bilden

können, oder bis zu zwei der Reste R_a-R_f eine

Brücke mit je bis zu 3 C-Atomen zu R¹ oder zu

R² schließen können,

für die Gruppe =NR⁹ oder =N- steht,

für die Gruppe -(CH₂)_p steht,

für 1-4 steht,

für unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein-

oder mehrfach mit Halogen, C₁₋₆-Alkyl, ein-

oder mehrfach mit Halogen substituiertes C₁₋₆-

Alkyl oder C₁₋₆-Alkoxy substituiertes Aryl oder

Heteroaryl steht, mit Ausnahme der

Verbindungen, in denen Aryl unmittelbar an

15 X

Y

p

R¹

20

R²

5

R³

10

R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷

15

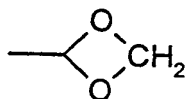
20

R⁸, R⁹ und R¹⁰

25

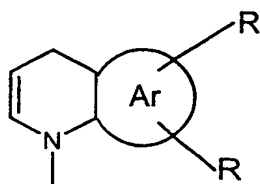
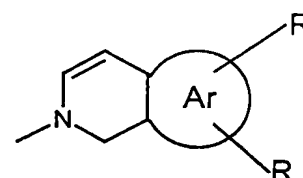
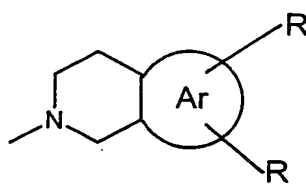
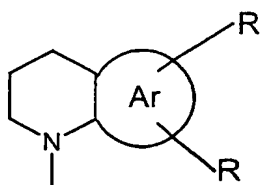
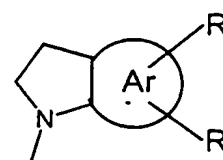
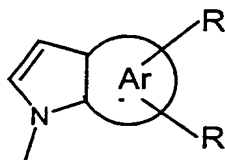
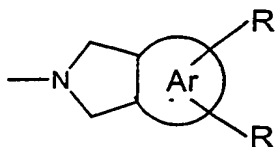
30

die =NR² Gruppe in der Bedeutung von A gebunden ist, für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl steht oder mit R_a-R_i von Z oder zu R_i eine Brücke mit bis zu 3 Ringgliedern bildet, für unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy oder Hydroxy, substituiertes monozyklisches oder bityklisches Aryl oder Heteroaryl steht, unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Carboxyalkyl stehen, oder R⁵ und R⁶ gemeinsam die Gruppe



bilden, unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl stehen, bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze, eine Tyrosinphosphorylierung bzw. die persistente Angiogenese stoppen und damit das Wachstum und ein Ausbreiten von Tumoren verhindern.

Falls R^2 eine Brücke zu R^1 bildet, entstehen Heterocyclen, an die R^1 ankondensiert ist. Beispielsweise seien genannt:



5

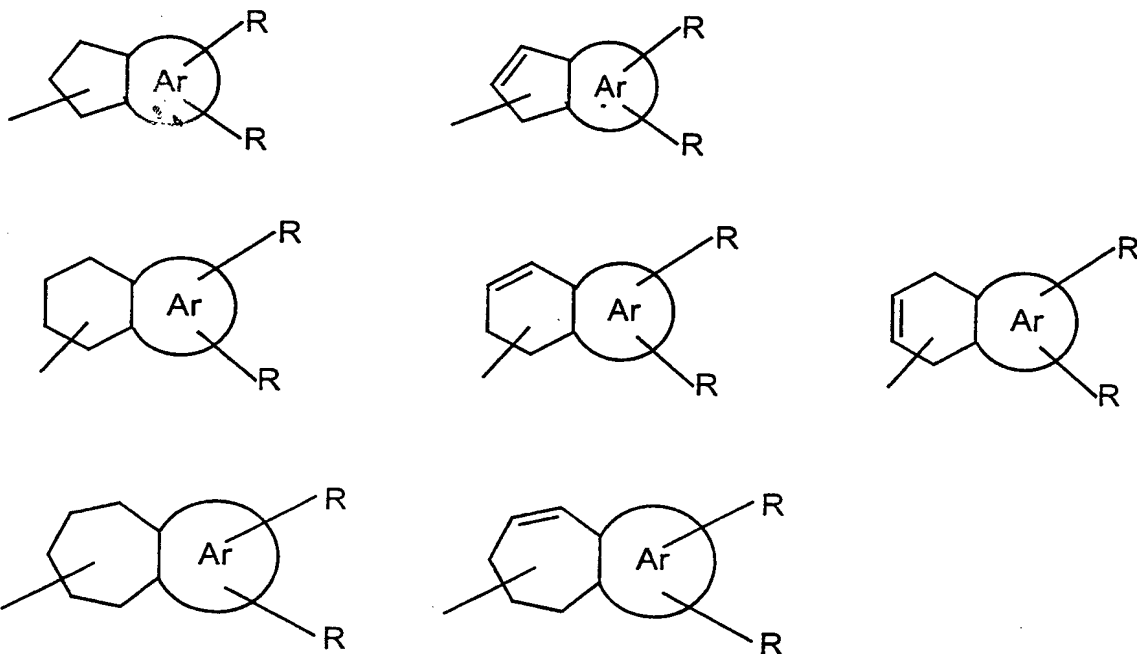
Stellen $R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f$ unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_{1-4} Alkyl dar, so bildet Z eine Alkylkette.

Bilden R_a und/ oder R_b mit R_c und/ oder R_d oder R_c und/ oder R_d mit R_e und/ oder R_f eine Bindung, so steht Z für eine Alkenyl- oder Alkynylkette.

Bilden $R_a - R_f$ eine Brücke mit sich selbst, so stellt Z eine Cycloalkyl- oder Cycloalkenylgruppe dar.

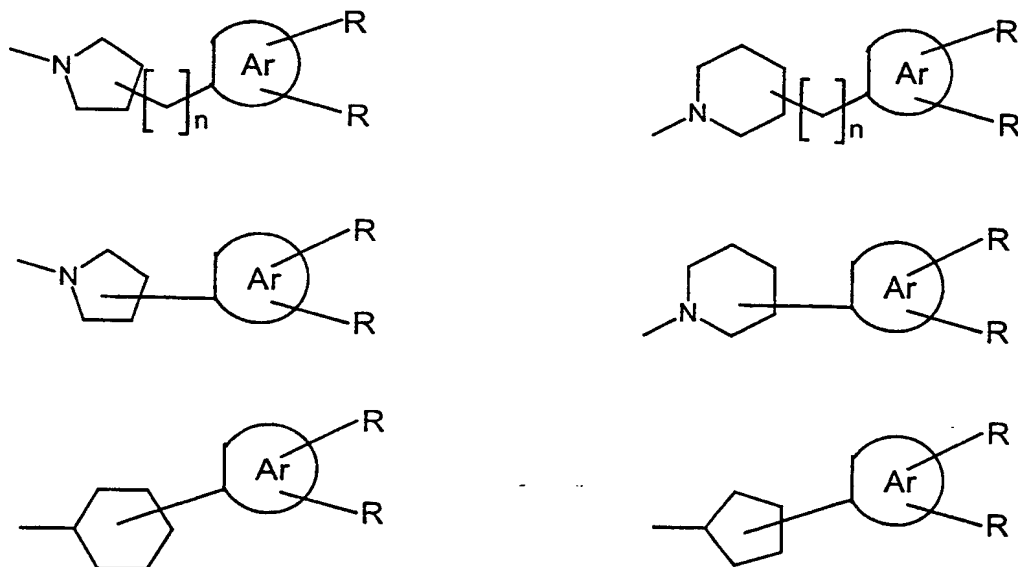
Bilden bis zu zwei der Reste $R_a - R_f$ eine Brücke mit bis zu 3 C-Atomen zu R^1 aus, so ist Z zusammen mit R^1 ein benzo- oder hetaryl-kondensiertes (Ar) Cycloalkyl.

Beispielsweise seien genannt:



- Schließt einer der Reste $R_a - R_r$ zu R^2 eine Brücke, so bildet sich ein
- 5 Stickstoffheterozyklus, der durch eine Gruppe von R^1 getrennt sein kann.

Beispielsweise seien genannt:



Unter Alkyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek. Butyl, Pentyl, Isopentyl oder Hexyl zu verstehen, wobei C₁₋₄-Alkylreste bevorzugt werden.

Unter Cycloalkyl ist jeweils Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl zu verstehen.

10 Unter Cycloalkenyl ist jeweils Cyclobutenyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl zu verstehen, wobei die Anknüpfung sowohl an der Doppelbindung wie auch an den Einfachbindungen erfolgen kann.

Unter Halogen ist jeweils Fluor, Chlor, Brom oder Jod zu verstehen.

15

Die Alkenyl- und Alkynyl-Substituenten sind jeweils geradkettig oder verzweigt und enthalten 2 - 6, bevorzugt 2 - 4 C-Atome. Beispielsweise seien die folgenden Reste genannt: Vinyl, Propen-1-yl, Propen-2-yl, But-1-en-1-yl, But-1-en-2-yl, But-2-en-1-yl, But-2-en-2-yl, 2-Methyl-prop-2-en-1-yl, 2-Methyl-prop-1-en-1-yl, But-1-en-3-yl, Ethinyl, Prop-1-in-1-yl, But-1-in-1-yl, But-2-in-1-yl, But-3-en-1-yl, Allyl.

20

Der Arylrest hat jeweils 6 - 12 Kohlenstoffatome wie beispielsweise Naphthyl, Biphenyl und insbesondere Phenyl.

25

Der Heteroarylrest kann jeweils benzokondensiert sein. Beispielsweise seien als 5-Ringheteroaromaten genannt: Thiophen, Furan, Oxazol, Thiazol, Imidazol, Pyrazol und Benzoderivate davon und als 6-Ring-Heteroaromaten Pyridin, Pyrimidin, Triazin, Chinolin, Isochinolin und Benzoderivate, wobei bei benzokondensierten Heteroarylresten die Bindung sowohl am Heterozyklus als auch am Benzoring stehen kann.

30

Der Aryl- und der Heteroarylrest kann jeweils 1-, 2- oder 3-fach gleich oder verschieden substituiert sein mit Halogen, C₁₋₄-Alkoxy, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, SO_qR⁵ oder C₁₋₄-Alkyl, wobei q für 0 – 2 steht.

5

Ist eine saure Funktion enthalten sind als Salze die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Basen geeignet wie beispielsweise die gut löslichen Alkali- und Erdalkalisalze sowie N-Methyl-glukamin, Dimethyl-glukamin, Ethyl-glukamin, Lysin, 1,6-Hexdiamin, Ethanolamin, Glukosamin, Sarkosin, Serinol, Tris-hydroxy-methyl-amino-methan, Aminopropandiol, Sovak-Base, 1-Amino-2,3,4-butantriol.

10

Ist eine basische Funktion enthalten sind die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Säuren geeignet wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure, Weinsäure u.a.

15

Als besonders wirksam haben sich solche Verbindungen der allgemeinen Formel I erwiesen, in der

20

A

für die Gruppe =NR² steht,

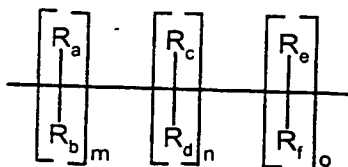
W

für Sauerstoff, Schwefel, zwei

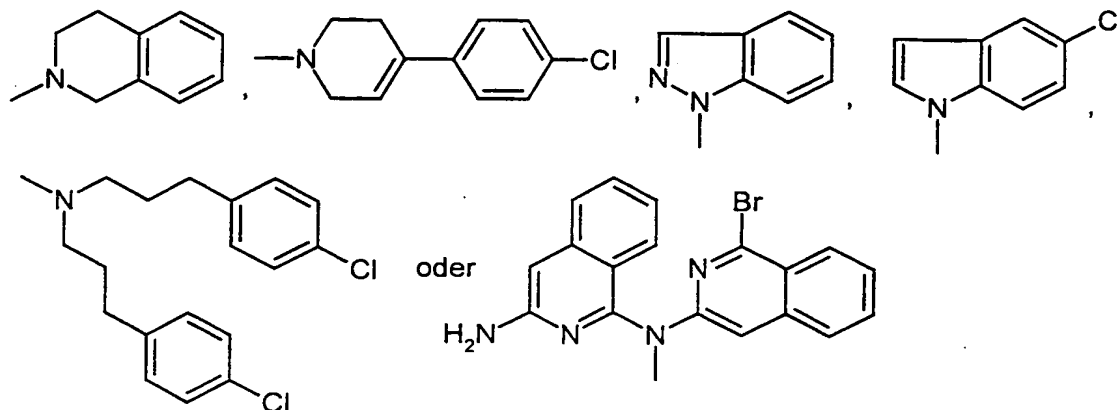
Wasserstoffatome oder die Gruppe =NR⁸, steht,

25

Z

für die Gruppe =NR¹⁰, =N- oder-N(R¹⁰)-(CH₂)_q-, verzweigtes oderunverzweigtes C₁₋₆-Alkyl oder die Gruppe

steht,

oder A, Z und R¹ gemeinsam die Gruppe

5

bilden,

m, n und o

q

R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f

10

X

Y

p

R¹

15

für 0 – 3 steht,

für 1 – 6 steht,

unabhängig voneinander für Wasserstoff,

C₁₋₄ Alkyl oder die Gruppe =NR¹⁰ stehen,für die Gruppe =NR⁹ oder =N- steht,für die Gruppe -(CH₂)_p steht,

für 1-4 steht,

für Phenyl, Pyridyl, 5-Chlor-2,3-

Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl,

6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-

Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-oxadiazol,

6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl

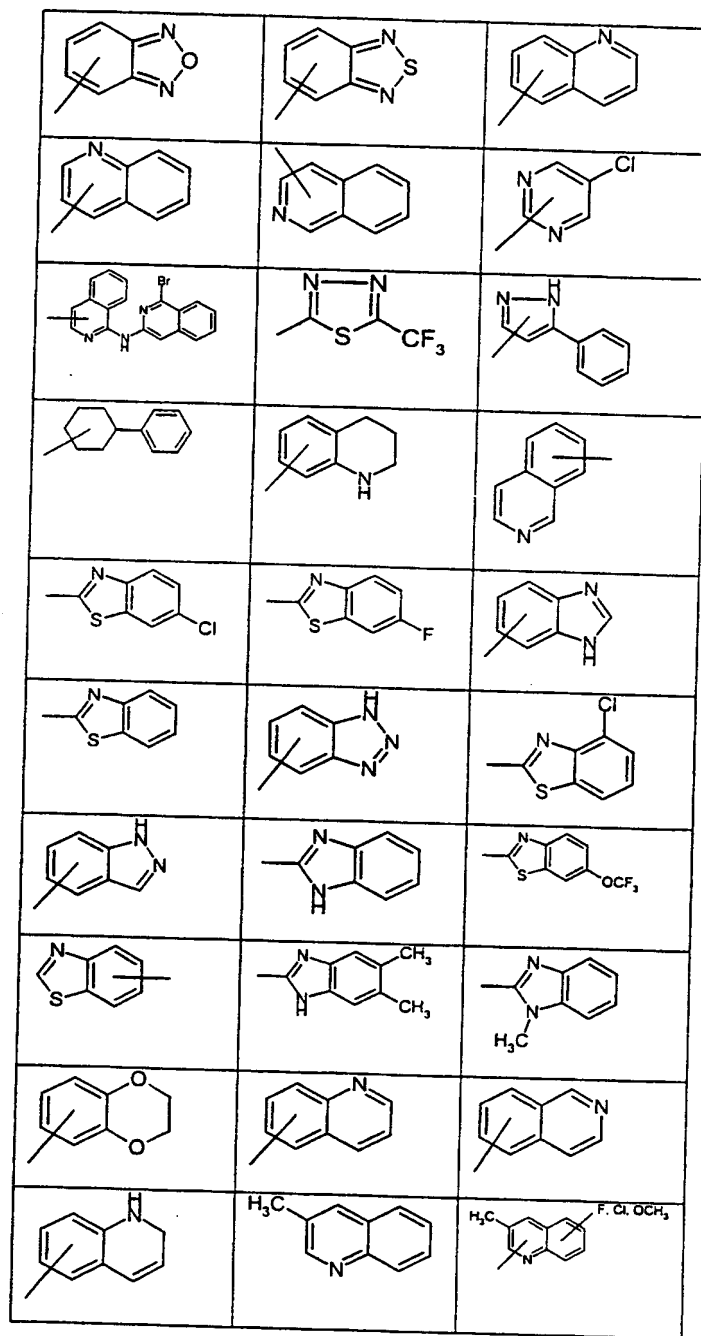
oder für ein-oder mehrfach mit C₁-C₄-Alkyl, C₁-

20

C₄- Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl,

substituiertes Phenyl oder Pyridyl oder für die

Gruppe



steht, wobei Phenyl, substituiertes Phenyl
oder Naphthyl nicht unmittelbar an der =NR²
Gruppe in der Bedeutung von A stehen,

R²

für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl steht oder mit R_a-R_i von Z oder zu R₁ eine Brücke mit bis zu 3 Ringgliedern bildet,

5

R³

für unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy oder Hydroxy, substituiertes monozyklisches oder bityklisches Aryl oder monozyklisches oder bityklisches Heteroaryl steht,

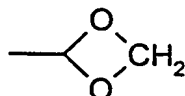
10

R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷

unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C₁₋₆-Alkoxy oder C₁₋₆-Alkyl stehen,

15

oder R⁵ und R⁶ gemeinsam die Gruppe



bilden,

20

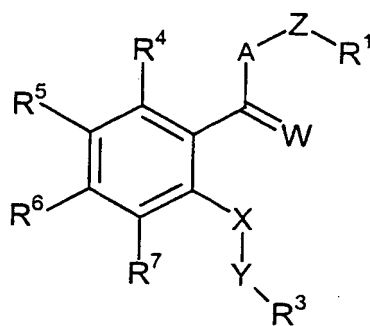
R⁸, R⁹ und R¹⁰

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl stehen,

bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.

25 Auch besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I

12

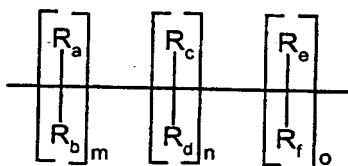


I

in der

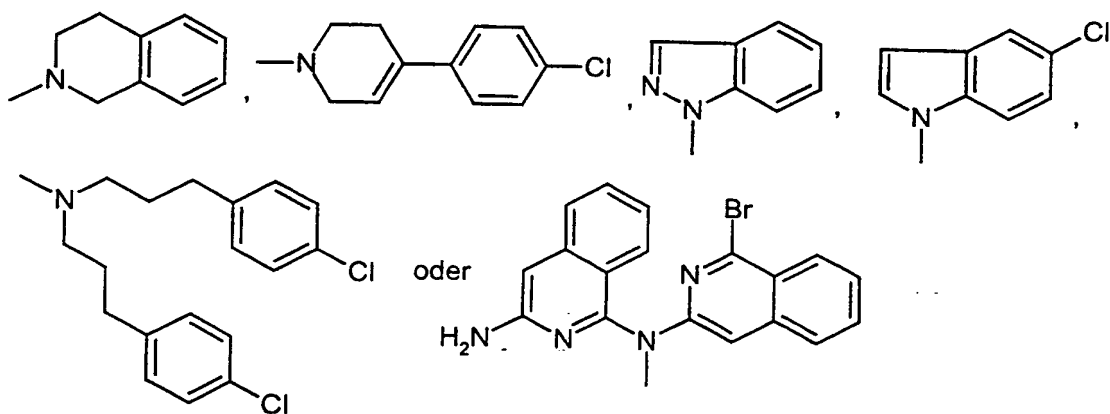
5 A
 W
 Z

für die Gruppe $=NR^2$ steht,
für Sauerstoff, Schwefel oder zwei
Wasserstoffatome steht,
für die Gruppe $=NR^{10}$, $=N-$, $-N(R^{10})-(CH_2)_q-$
oder die Gruppe



10

steht, oder A, Z und R^1 gemeinsam die
Gruppe



bilden,

15

m, n und o

q

 $R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f$

X

Y

 R^1

für 0 – 3 stehen,

für 1 – 6 steht,

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl oder die Gruppe $=NR^{10}$ stehen,für die Gruppe $=NR^9$ oder $=N-$ steht,für die Gruppe $-CH_2-$ steht,

für Phenyl, Pyridyl, 5-Chlor-2,3-

Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl,

6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-

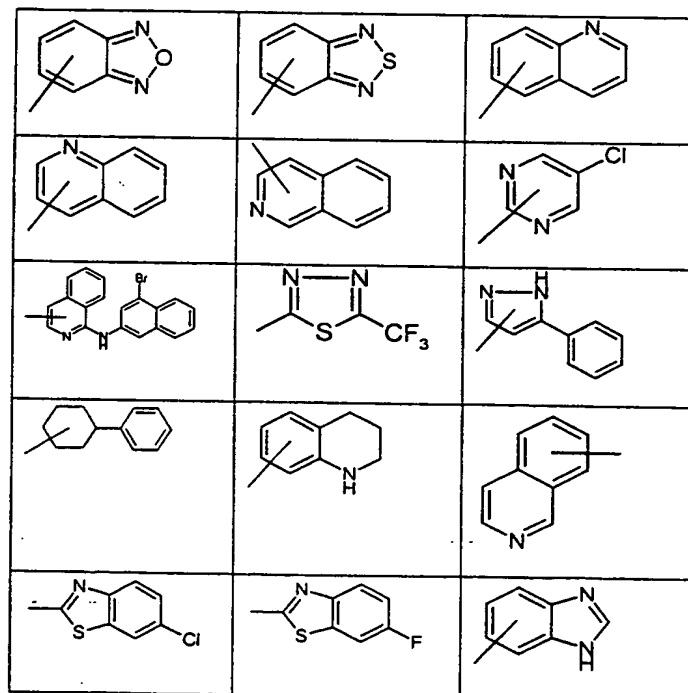
Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-oxadiazol,

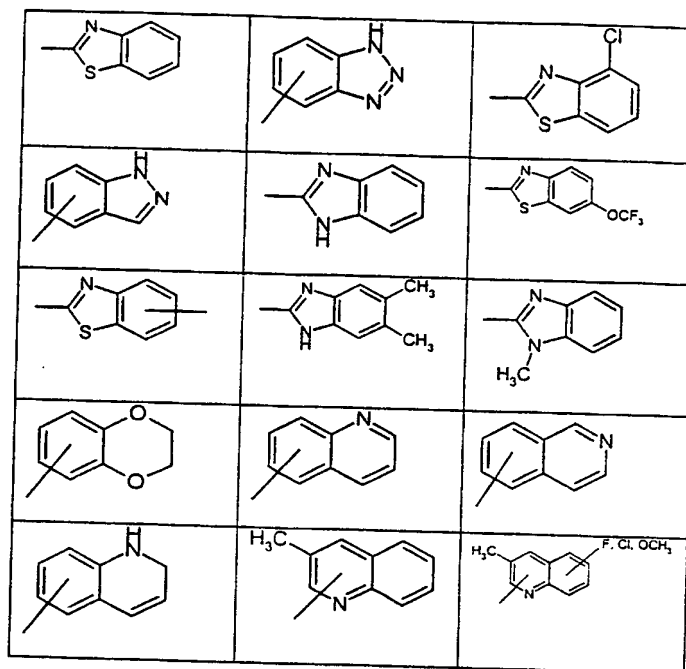
6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphtyl,

oder für ein- oder mehrfach mit C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Hydroxy, Halogen,

Trifluormethyl substituiertes Phenyl oder

Pyridyl oder für die Gruppe



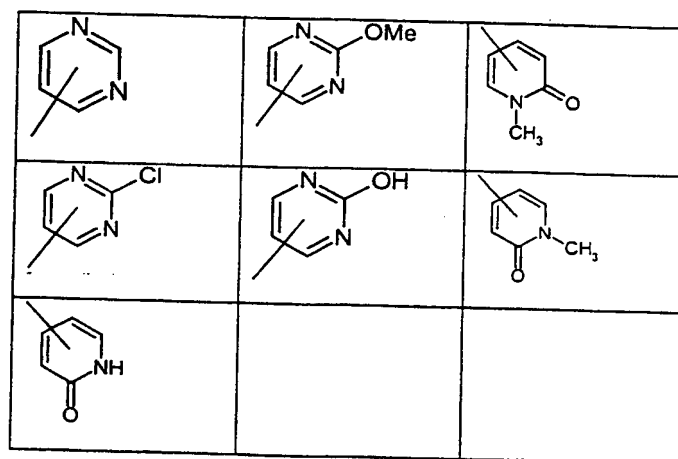


5

R²R³

10

steht, wobei Phenyl, oder substituiertes Phenyl oder Naphthyl nicht unmittelbar an der =NR² Gruppe in der Bedeutung von A stehen, für Wasserstoff oder Methyl steht, für Pyridyl oder mit Hydroxy, Halogen, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl, Pyridyl oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl oder die Gruppe



steht,

R⁵ und R⁶

unabhängig voneinander für Wasserstoff,
Halogen, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl
stehen,

5

R⁵ und R⁶

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder
Halogen stehen,

R⁹

für Wasserstoff steht,

R¹⁰

für Wasserstoff oder Methyl steht, bedeuten,
sowie deren Isomeren und Salze.

10

Als ganz besonders wirksam haben sich solche Verbindungen der allgemeinen
Formel I erwiesen, in der

A

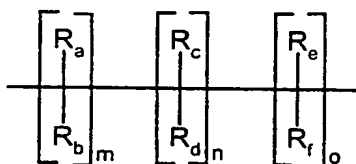
für die Gruppe =NR² steht,

W

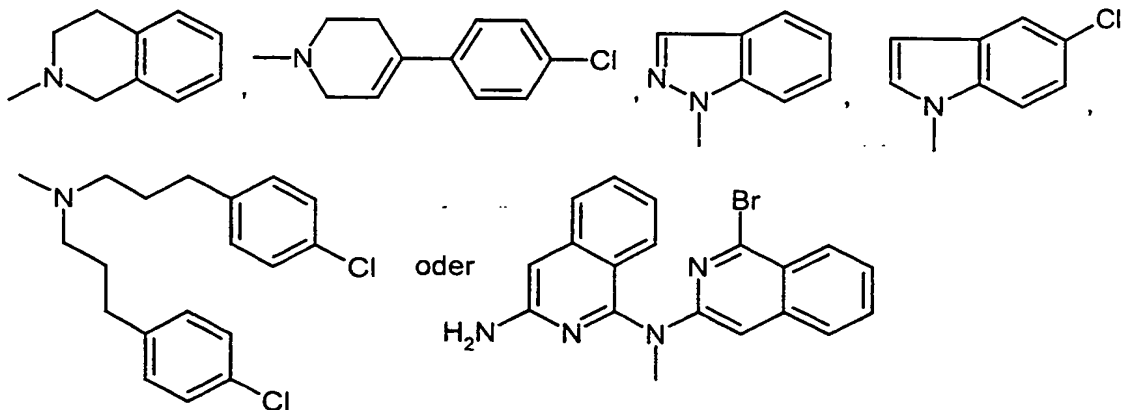
für Sauerstoff steht,

15

Z

für die Gruppe =NR¹⁰, =N-,-N(R¹⁰)-(CH₂)_q- oder die Gruppe

steht, oder A, Z und R¹ gemeinsam die
Gruppe



m, n und o

q

R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f

X

Y

R¹

bilden,

für 0 – 3 stehen,

für 1 – 6 steht,

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl oder die Gruppe =NR¹⁰ stehen,für die Gruppe =NR⁹ oder =N- steht,für die Gruppe -CH₂- steht,

für Phenyl, Pyridyl, 5-Chlor-2,3-

Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl,

6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-

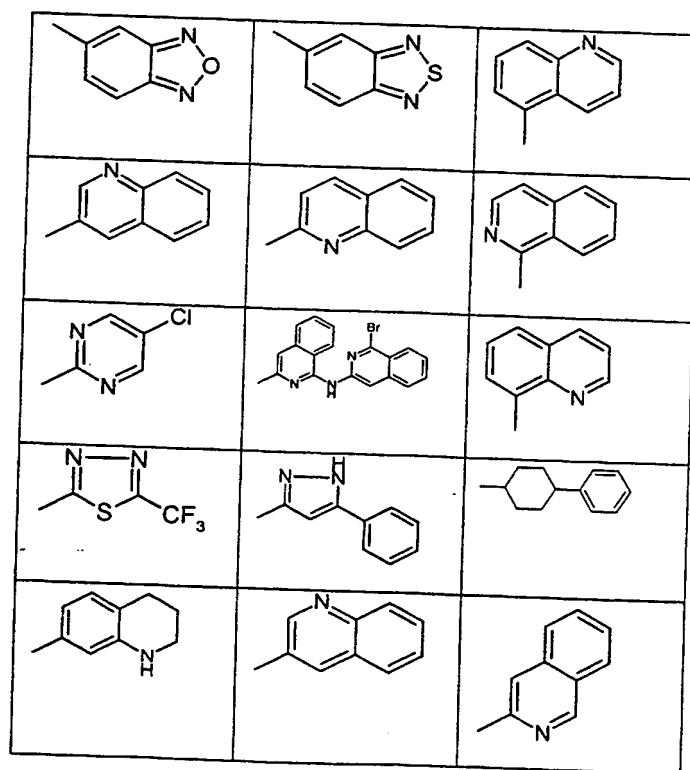
Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-oxadiazol

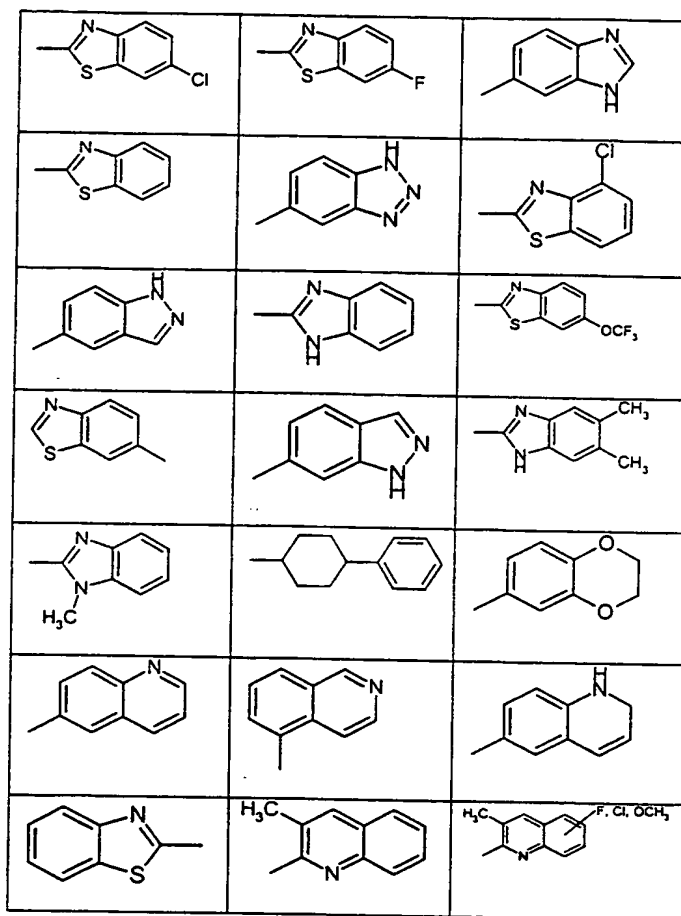
oder 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-

naphthyl oder für ein- oder mehrfach mit C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy, Halogen,

Trifluormethyl, substituiertes Phenyl oder

Pyridyl oder für die Gruppe



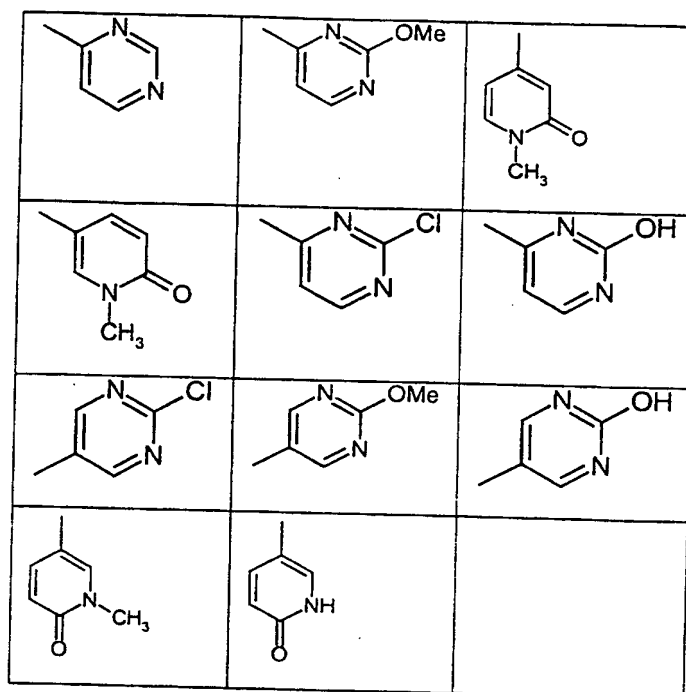


5

 R^2 R^3

10

steht, wobei Phenyl, oder substituiertes Phenyl oder Naphthyl nicht unmittelbar an der $=NR^2$ Gruppe in der Bedeutung von A stehen, für Wasserstoff oder Methyl steht, für Pyridyl oder für ein- oder mehrfach mit Hydroxy, Halogen, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl, Pyridyl oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl oder für die Gruppe



R⁵ und R⁶

5

R⁴ und R⁷

R⁹

10

R¹⁰

steht,
unabhängig voneinander für Wasserstoff,
Halogen, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl
stehen,
unabhängig voneinander für Wasserstoff und
Halogen stehen,
für Wasserstoff steht,
für Wasserstoff oder Methyl steht, bedeuten,
sowie deren Isomeren und Salze.

15 Ebenfalls als ganz besonders wirksam haben sich solche Verbindungen der
allgemeinen Formel I erwiesen, in der

A

W

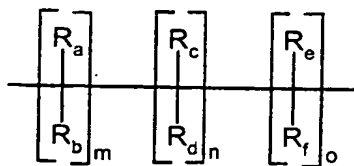
Z

für die Gruppe =NR² steht,

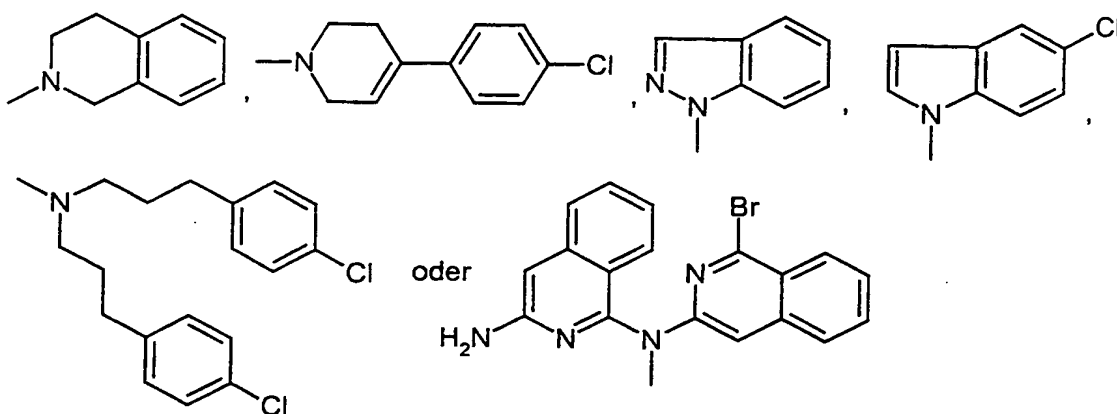
für Schwefel steht,

für die Gruppe =NR¹⁰, =N-,

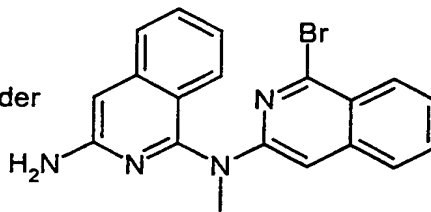
-N(R¹⁰)-(CH₂)₆- oder die Gruppe



steht, oder A, Z und R¹ gemeinsam die Gruppe



oder



5

bilden,

m, n und o

für 0 – 3 stehen,

q

für 1 – 6 steht,

R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl oder die Gruppe =NR¹⁰ stehen,

10

X

für die Gruppe =NR⁹ oder =N- steht,

Y

für die Gruppe -CH₂- steht,

R¹

für Phenyl, Pyridyl, 5-Chlor-2,3-

Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl,

6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-

15

Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-oxadiazol

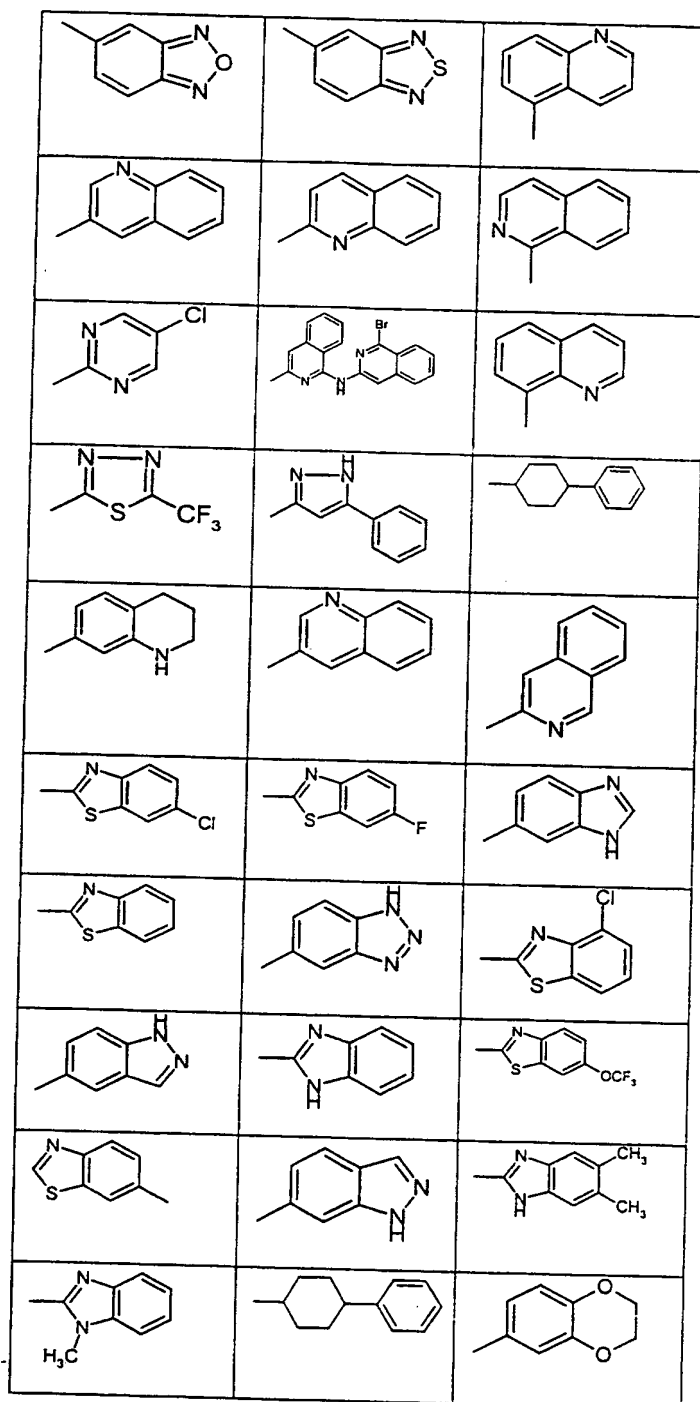
oder 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-

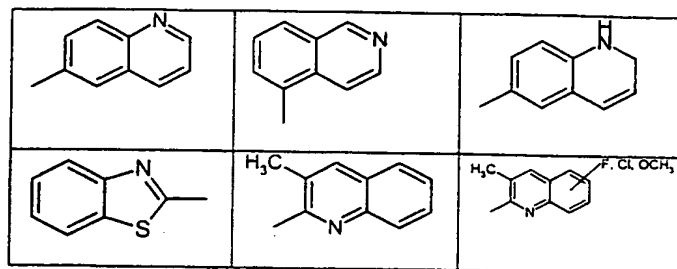
naphthyl oder für ein- oder mehrfach mit C₁-C₄-

Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy, Halogen,

Trifluormethyl, substituiertes Phenyl oder

Pyridyl oder für die Gruppe



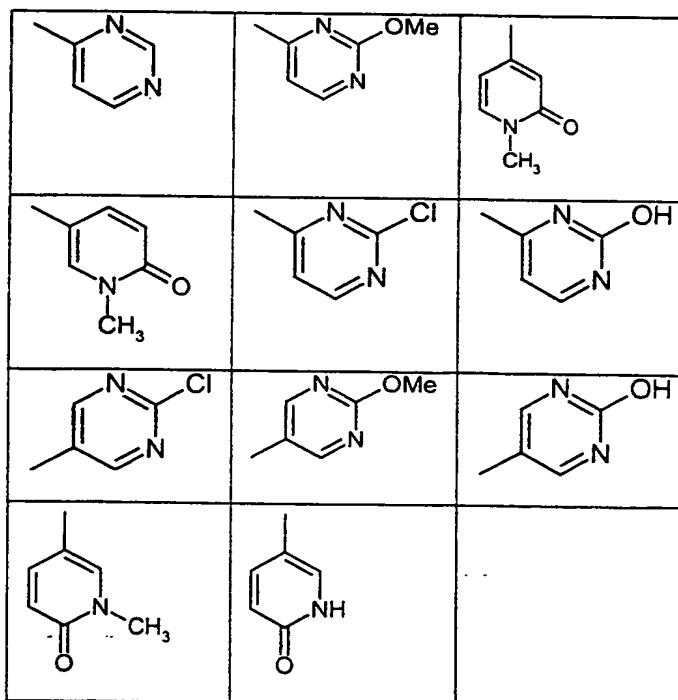


5

 R^2 R^3

10

steht, wobei Phenyl, oder substituiertes Phenyl oder Naphthyl nicht unmittelbar an der $=NR^2$ Gruppe in der Bedeutung von A stehen, für Wasserstoff oder Methyl steht, für Pyridyl oder für ein- oder mehrfach mit Hydroxy, Halogen, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl, Pyridyl oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl oder für die Gruppe



15

steht,

R⁵ und R⁶

unabhängig voneinander für Wasserstoff,
Halogen, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl
stehen,

5

R⁴ und R⁷

unabhängig voneinander für Wasserstoff und
Halogen stehen,

R⁹

für Wasserstoff steht,

R¹⁰

für Wasserstoff oder Methyl steht, bedeuten,
sowie deren Isomeren und Salze.

10

Ebenfalls als ganz besonders wirksam haben sich solche Verbindungen der
allgemeinen Formel I erwiesen, in der

A

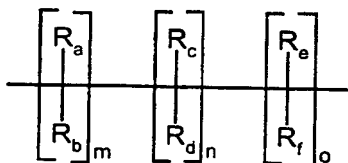
für die Gruppe =NR² steht,

W

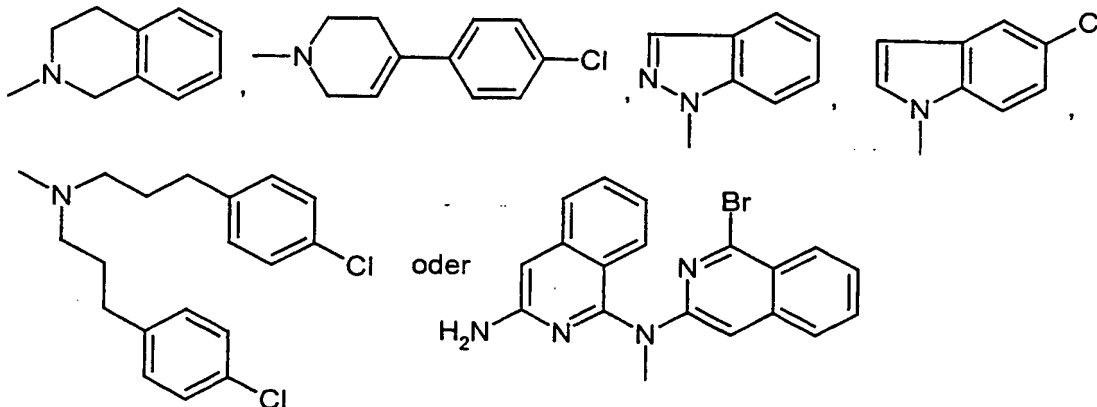
für zwei Wasserstoffatome steht,

15

Z

für die Gruppe =NR¹⁰, =N-,-N(R¹⁰)-(CH₂)_q- oder die Gruppe

steht, oder A, Z und R¹ gemeinsam die
Gruppe



m, n und o

q

5

 $R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f$

X

Y

 R^1

10

15

bilden,

für 0 – 3 stehen,

für 1 – 6 steht,

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl oder die Gruppe $=NR^{10}$ stehen,für die Gruppe $=NR^9$ oder $=N-$ steht,für die Gruppe $-CH_2-$ steht,

für Phenyl, Pyridyl, 5-Chlor-2,3-

Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl,

6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-

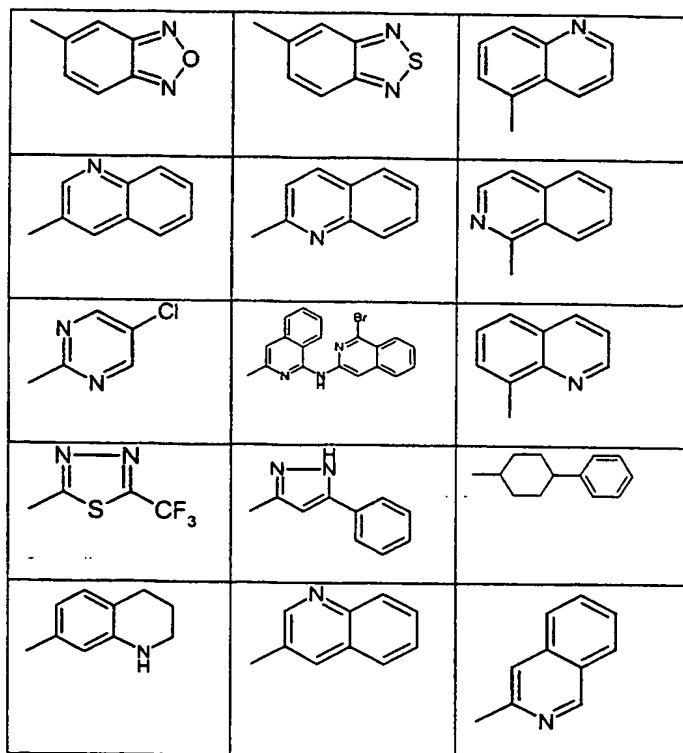
Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-oxadiazol

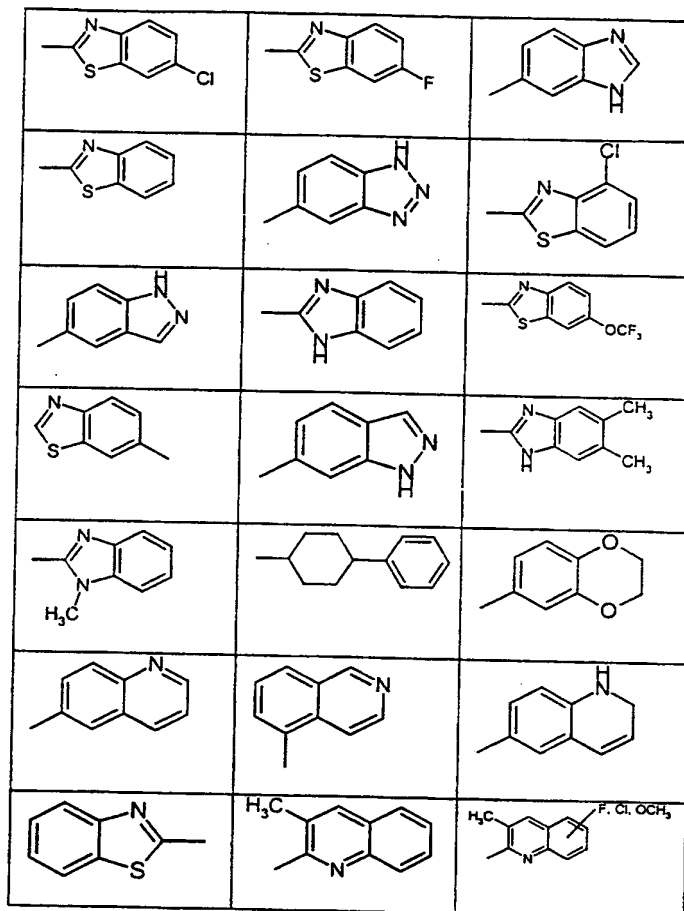
oder 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-

naphthyl oder für ein- oder mehrfach mit C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, Hydroxy, Halogen,

Trifluormethyl, substituiertes Phenyl oder

Pyridyl oder für die Gruppe



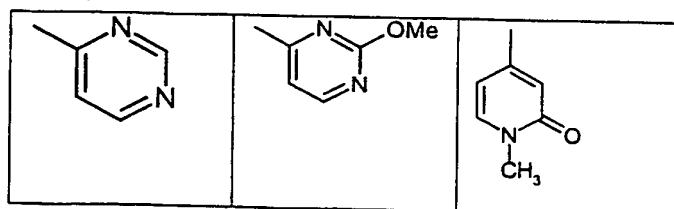


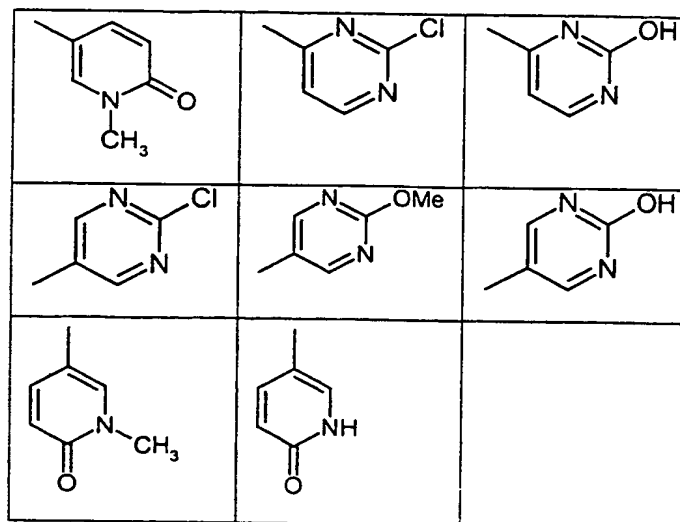
5

 R^2 R^3

10

steht, wobei Phenyl, oder substituiertes Phenyl oder Naphthyl nicht unmittelbar an der $=NR^2$ Gruppe in der Bedeutung von A stehen, für Wasserstoff oder Methyl steht, für Pyridyl oder für ein- oder mehrfach mit Hydroxy, Halogen, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl, Pyridyl oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl oder für die Gruppe





- steht,
- 5 R^4 und R^7 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl stehen,
- R^5 und R^6 unabhängig voneinander für Wasserstoff und Halogen stehen,
- 10 R^9 für Wasserstoff steht,
- R^{10} für Wasserstoff oder Methyl steht, bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.
- 15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen verhindern eine Phosphorylierung, d. h. bestimmte Tyrosinkinasen können selektiv inhibiert werden, wobei die persistente Angiogenese gestoppt werden kann. Somit wird beispielsweise das Wachstum und die Ausbreitung von Tumoren unterbunden.
- 20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I beinhalten auch die möglichen tautomeren Formen und umfassen die E- oder Z-Isomeren oder, falls ein chirales Zentrum vorhanden ist, auch die Racemate und Enantiomeren.

Die Verbindungen der Formel I sowie deren physiologisch verträglichen Salze sind auf Grund ihrer inhibitorischen Aktivität in Bezug auf Phosphorylierung des VEGF-Rezeptors als Arzneimittel verwendbar. Auf Grund ihres Wirkprofils
5 eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Erkrankungen, die durch eine persistente Angiogenese hervorgerufen werden.

Da die Verbindungen der Formel I als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und FLT identifiziert werden, eignen sie sich insbesondere zur Behandlung von
10 solchen Krankheiten, die durch die über den VEGF-Rezeptor ausgelöste persistente Angiogenese oder eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität hervorgerufen werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch die Verwendung der
15 erfindungsgemäßen Verbindungen als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und FLT.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit auch Arzneimittel zur
Behandlung von Tumoren.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können entweder alleine oder in Formulierung als Arzneimittel zur Behandlung von Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie
25 Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artherosklerose und Verletzungen des Nervengewebes zum Einsatz kommen.

30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können ebenfalls zum Einsatz kommen bei der Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkathetherbehand-

lung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen wie z. B. Stents.

- 5 Bei der Behandlung von Verletzungen des Nervengewebes kann mit den erfindungsgemäßen Verbindungen eine schnelle Narbenbildung an den Verletzungsstellen verhindert werden, d. h. es wird verhindert, daß die Narbenbildung eintritt, bevor die Axone wieder Verbindung miteinander aufnehmen. Damit würde eine Rekonstruktion der Nervenverbindungen
10 erleichtert.

Ferner kann mit den erfindungsgemäßen Verbindungen die Ascites-Bildung bei Patienten unterdrückt werden. Ebenso lassen sich VEGF bedingte Ödeme unterdrücken.

- 15 Derartige Arzneimittel, deren Formulierungen und Verwendungen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

- Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen
20 Formel I, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren, Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom,

- Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne
25 Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes, Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkathetherbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem
30 Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen wie z. B. Stents.

Zur Verwendung der Verbindungen der Formel I als Arzneimittel werden diese in die Form eines pharmazeutischen Präparats gebracht, das neben dem Wirkstoff für die enterale oder parenterale Applikation geeignete

5 pharmazeutische, organische oder anorganische inerte Trägermaterialien, wie zum Beispiel, Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw. enthält. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln oder in flüssiger Form, zum Beispiel als

10 Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen. Gegebenenfalls enthalten sie darüber hinaus Hilfsstoffe wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel oder Emulgatoren, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks oder Puffer.

Für die parenterale Anwendung sind insbesondere Injektionslösungen oder

15 Suspensionen, insbesondere wäßrige Lösungen der aktiven Verbindungen in polyhydroxyethoxyliertem Rizinusöl, geeignet.

Als Trägersysteme können auch grenzflächenaktive Hilfsstoffe wie Salze der Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide, aber auch

20 Mischungen davon sowie Liposome oder deren Bestandteile verwendet werden.

Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln mit Talkum und/oder Kohlenwasserstoffträger oder -binder, wie zum Beispiel

25

Lactose, Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in flüssiger Form erfolgen, wie zum Beispiel als Saft, dem gegebenenfalls ein Süßstoff beigefügt ist.

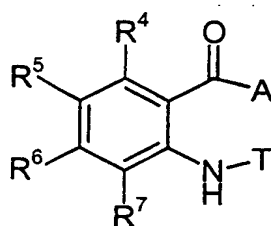
30 Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und

ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis beträgt 0,5-1000 mg, vorzugsweise 50-200 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehreren Tagesdosen gegeben werden kann.

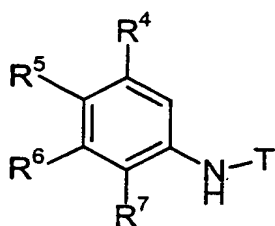
Die oben beschriebenen Formulierungen und Darreichungsformen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt nach an sich bekannten Methoden. Beispielsweise gelangt man zu Verbindungen der Formel I dadurch, daß man

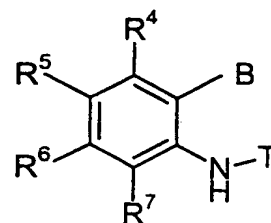
a) eine Verbindung der Formel II



II



III



IV

worin R^4 bis R^7 die obige Bedeutung haben und T H oder eine Schutzgruppe und A Halogen oder OR^{13} ist, wobei R^{13} ein Wasserstoffatom, C_{1-4} -Alkyl oder C_{1-4} -Acyl bedeutet oder einen Ring mit T schliesst, zunächst N alkyliert und dann COA in ein Amid überführt und dann gegebenenfalls Schutzgruppen abspaltet oder zunächst in daß Amid überführt und anschließend N-alkyliert oder

b) eine Verbindung der Formel III

worin R^4 bis R^7 die obige Bedeutung haben und T H oder eine Schutzgruppe bedeuten orthometalliert und dann durch Abfang mit einem Elektrophil in ein

Amid überführt, dann die Schutzgruppe abspaltet und die Aminogruppe alkyliert,
oder

5

c) eine Verbindung der Formel IV
worin R^4 bis R^7 die obige Bedeutung haben und T H oder eine Schutzgruppe und B Halogen oder O-Triflat, O-Tosylat oder O-Mesylat bedeuten in ein Amid überführt, dann die Schutzgruppe abspaltet und die Aminogruppe alkyliert

10

Die Reihenfolge der Schritte kann in allen drei Fällen vertauscht werden.

Die Amidbildung erfolgt nach literaturbekannten Methoden.

Zur Amidbildung kann man von einem entsprechenden Ester ausgehen. Der
15 Ester wird nach J. Org. Chem. 1995, 8414 mit Aluminiumtrimethyl und dem entsprechenden Amin in Lösungsmitteln wie Toluol bei Temperaturen von 0°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels umgesetzt. Diese Methode ist auch bei ungeschützten Anthranilsäureestern anwendbar. Enthält das Molekül zwei Estergruppen, werden beide in das gleiche Amid überführt.

20

Beim Einsatz von Nitrilen statt des Esters erhält man unter analogen Bedingungen Amidine.

Zur Amidbildung stehen aber auch alle aus der Peptidchemie bekannten
25 Verfahren zur Verfügung. Beispielsweise kann die entsprechende Säure in aprotischen polaren Lösungsmitteln wie zum Beispiel Dimethylformamid über eine aktiviertes Säurederivat, zum Beispiel erhältlich mit Hydroxybenzotriazol und einem Carbodiimid wie zum Beispiel Diisopropylcarbodiimid oder auch mit vorgebildeten Reagenzien wie zum Beispiel HATU (Chem. Comm. 1994, 201)
30 oder BTU, bei Temperaturen zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels vorzugsweise bei 80°C mit dem Amin bei HATU vorzugsweise bei Raumtemperatur umgesetzt werden. Diese Methoden sind auch bei den

- ungeschützten Anthranilsäuren zu benutzen. Für die Amidbildung kann auch das Verfahren über das gemischte Säureanhydrid, Imidazolid oder Azid eingesetzt werden. Ein vorheriger Schutz der Aminogruppe beispielsweise als
- 5 Amid ist nicht in allen Fällen erforderlich, kann die Reaktion aber günstig beeinflussen. Ein besonderes Ausgangsmaterial sind Isatosäureanhydride, bei denen der Schutz der Aminogruppe und die Aktivierung der Säurefunktion gleichzeitig vorliegen.
- 10 Wenn man das Amin vorher in die BOC-geschützte Verbindung überführt, lässt sich die ortho-Stellung durch Umsetzung mit metallorganischen Verbindungen wie beispielsweise n-Butyllithium metallieren und anschliessend mit Isocyanaten oder Isothiocyanaten zu den Anthranilamiden bzw.
- 15 Anthranilthioamiden abfangen. Ein Brom- oder Jodsubstituent in dieser ortho-Stellung erleichtern durch Halogen-Metall-Austausch die ortho-Metallierung. Als Lösungsmittel eignen sich Ether wie Diethylether oder Tetrahydrofuran oder Kohlenwasserstoffe wie Hexan aber auch Mischungen daraus. Die Zugabe von Komplexbildnern wie Tetramethylethyldiamin (TMEDA) ist vorteilhaft. Die
- 20 Temperaturen bewegen sich zwischen -78°C und Raumtemperatur. Die Spaltung der BOC-Amide erfolgt durch Behandlung mit Säuren wie Trifluoressigsäure ohne Lösungsmittel oder in Lösungsmitteln wie Methylenchlorid bei Temperaturen von 0°C bis zum Siedepunkt des
- 25 Lösungsmittels oder mit wässriger Salzsäure vorzugsweise 1N-Salzsäure in Lösungsmitteln wie Ethanol oder Dioxan bei Temperaturen von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels.
- Die Amidgruppe kann aber auch durch Carbonylierung eingeführt werden. Dazu geht man von den entsprechenden Verbindungen der Formel IV (o-Jod-, o-Brom- oder o-Triflyloxyanilinen) aus, die mit Kohlenmonoxid bei Normal- oder
- 30 auch erhöhtem Druck und einem Amin in Gegenwart von Übergangsmetallkatalysatoren wie zum Beispiel Palladium(II)chlorid oder Palladium(II)acetat oder auch Palladiumtetrakis(triphenylphosphin) in

Lösungsmitteln wie Dimethylformamid umgesetzt werden. Die Zugabe eines Liganden wie Triphenylphosphin und die Zugabe einer Base wie Tributylamin kann vorteilhaft sein. (s. beispielsweise J.Org.Chem. **1974**, 3327; J.Org.Chem. **1996**, 7482; Synth. Comm. **1997**, 367; Tetr.Lett **1998**, 2835)

Sollen verschiedene Amidgruppen in das Molekül eingeführt werden, muss beispielsweise die zweite Estergruppe nach der Erzeugung der ersten Amidgruppe in das Molekül eingeführt und dann amidiert werden oder man hat ein Molekül in dem eine Gruppe als Ester, die andere als Säure vorliegt und amidiert die beiden Gruppen nacheinander nach verschiedenen Methoden.

Thioamide sind aus den Anthranilamiden durch Umsetzung mit Diphosphadithianen nach Bull Soc.Chim.Belg. **87**, 229, 1978 oder durch Umsetzung mit Phosphorpentasulfid in Lösungsmitteln wie Pyridin oder auch ohne Lösungsmittel bei Temperaturen von 0°C bis 200°C zu erhalten. .

Die Produkte können als elektronenreiche Aromaten auch elektrophilen aromatischen Substitutionen unterworfen werden. Die Substitution erfolgt dann in der ortho- oder para-Position zu der oder einer der Aminogruppe(n). So kann durch Friedel-Crafts-Acylierung mit Säurechloriden in Gegenwart von Friedel-Crafts Katalysatoren wie zum Beispiel Aluminiumtrichlorid in Lösungsmitteln wie Nitromethan, Schwefelkohlenstoff, Methylenchlorid oder Nitrobenzol bei Temperaturen zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels vorzugsweise bei Raumtemperatur acyliert werden.

Es kann nach literaturbekannten Verfahren beispielsweise durch Nitriersäure, verschieden konzentrierte Salpetersäure ohne Lösungsmittel oder durch Metallnitrats wie beispielsweise Kupfer(II)nitrat oder Eisen(III)nitrat in polaren Lösungsmitteln wie Ethanol oder Eisessig oder auch in Acetanhydrid eine oder mehrere Nitrogruppen eingeführt werden.

Die Einführung von Halogenen erfolgt nach literaturbekannten Verfahren z.B. durch Umsetzung mit Brom, N-Brom- oder N-Jodsuccinimid oder Urotropinhydrotribromid in polaren Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran, Acetonitril, Methylenchlorid, Eisessig oder Dimethylformamid.

Die Reduktion der Nitrogruppe wird in polaren Lösungsmitteln bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur durchgeführt. Als Katalysatoren für die Reduktion sind Metalle wie Raney-Nickel oder Edelmetallkatalysatoren wie Palladium oder Platin oder auch Palladiumhydroxid gegebenenfalls auf Trägern geeignet. Statt Wasserstoff können auch zum Beispiel Ammoniumformiat, Cyclohexen oder Hydrazin in bekannter Weise benutzt werden. Reduktionsmittel wie Zinn-II-chlorid oder Titan-(III)-chlorid können ebenso verwendet werden wie komplexe Metallhydride eventuell in Gegenwart von Schwermetallsalzen. Als Reduktionsmittel ist auch Eisen nutzbar. Die Reaktion wird dann in Gegenwart einer Säure wie z.B. Essigsäure oder Ammoniumchlorid gegebenenfalls unter Zusatz eines Lösungsmittels wie zum Beispiel Wasser, Methanol etc. durchgeführt. Bei verlängerter Reaktionszeit kann bei dieser Variante eine Acylierung der Aminogruppe eintreten.

Wird eine Alkylierung einer Aminogruppe gewünscht, so kann nach üblichen Methoden - beispielsweise mit Alkylhalogeniden - oder nach der Mitsunobu Variante durch Umsetzung mit einem Alkohol in Gegenwart von beispielsweise Triphenylphosphin und Azodicarbonsäureester alkyliert werden. Man kann auch das Amin einer reduktiven Alkylierung mit Aldehyden oder Ketonen unterwerfen, wobei man in Gegenwart eines Reduktionsmittels wie beispielsweise Natriumcyanoborhydrid in einem geeigneten inerten Lösungsmittel wie zum Beispiel Ethanol bei Temperaturen von 0°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels umsetzt. Wenn man von einer primären Aminogruppe ausgeht, so kann man gegebenenfalls nacheinander mit zwei verschiedenen Carbonylverbindungen umsetzen, wobei man gemischte Derivate erhält [Literatur z.B. Verardo et al. Synthesis (1993), 121; Synthesis

(1991), 447; Kawaguchi, Synthesis (1985), 701; Micovic et al. Synthesis (1991), 1043].

- 5 Es kann vorteilhaft sein, zunächst die Schiffsche Base durch Umsetzung des Aldehyds mit dem Amin in Lösungsmitteln wie Ethanol oder Methanol, gegebenenfalls unter Zugabe von Hilfsstoffen wie Eisessig zu bilden und dann erst Reduktionsmittel wie z. B. Natriumcyanoborhydrid zuzusetzen.
- 10 Die Hydrierung von Alken-oder Alkingruppen im Molekül erfolgt in üblicher Weise beispielsweise durch katalytisch erregten Wasserstoff. Als Katalysatoren können Schwermetalle wie Palladium oder Platin, gegebenenfalls auf einem Träger oder Raney-Nickel benutzt werden. Als Lösungsmittel kommen Alkohole wie z.B. Ethanol in Frage. Es wird bei Temperaturen von 0° C bis zum
- 15 Siedepunkt des Lösungsmittels und bei Drücken bis zu 20 Bar, vorzugsweise aber bei Raumtemperatur und Normaldruck gearbeitet. Durch die Verwendung von Katalysatoren, wie beispielsweise eines Lindlar-Katalysators lassen sich Dreifachbindungen zu Doppelbindungen partiell hydrieren, wobei vorzugsweise die Z-Form entsteht.
- 20 Die Acylierung einer Aminogruppe erfolgt in üblicher Weise beispielsweise mit einem Säurehalogenid oder Säureanhydrid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Dimethylaminopyridin in Lösungsmitteln wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran oder Pyridin, nach der Schotten-Baumann-Variante in wäßriger
- 25 Lösung bei schwach alkalischem pH-Wert oder durch Umsetzung mit einem Anhydrid in Eisessig.
- 30 Die Einführung der Halogene Chlor, Brom, Jod oder der Azidogruppe über eine Aminogruppe kann beispielsweise auch nach Sandmeyer erfolgen, indem man die mit Nitriten intermediär gebildeten Diazoniumsalze mit Kupfer(I)chlorid oder Kupfer(I)bromid in Gegenwart der entsprechenden Säure wie Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure oder mit Kaliumjodid umsetzt.

Wenn ein organischer Salpetrigsäureester benutzt wird, kann man die Halogene z.B. durch Zusatz von Methylenjodid oder Tetrabrommethan einführen in einem Lösungsmittel wie zum Beispiel Dimethylformamid. Die Entfernung der Aminogruppe kann entweder durch Umsetzung mit einem organischen Salpetrigsäureester in Tetrahydrofuran oder durch Diazotierung und reduktive Verkochung des Diazoniumsalzes beispielsweise mit phosphoriger Säure gegebenenfalls unter Zugabe von Kupfer (I) oxid bewerkstelligt werden.

10

Die Einführung von Fluor gelingt beispielsweise durch Balz-Schiemann-Reaktion des Diazoniumtetrafluorborates oder nach J. Fluor. Chem. 76,1996,59-62 durch Diazotierung i.G. von HFXPyridin und anschließende Verkochung gegebenenfalls i.G. einer Fluoridionenquelle wie z.B.

15

Tetrabutylammoniumfluorid.

Die Einführung der Azidogruppe gelingt nach Diazotierung durch Umsetzung mit Natriumazid bei Raumtemperatur.

20

Etherspaltungen werden nach literaturüblichen Verfahren durchgeführt. Dabei kann auch bei mehreren im Molekül vorhandenen Gruppen eine selektive Spaltung erreicht werden. Dabei wird der Ether beispielsweise mit Bortribromid in Lösungsmitteln wie Dichlormethan bei Temperaturen zwischen $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels vorzugsweise bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ behandelt. Es ist aber auch möglich, den Ether durch Natriumthiomethylat in Lösungsmitteln wie Dimethylformamid zu spalten. Die Temperatur kann zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Lösungsmittels vorzugsweise bei 150°C liegen.

25

Die N- oder O-Alkylierung von Amiden wie dem Pyrid-2-on bzw 2-

30

Hydroxypyridin gelingt nach literaturbekannten Methoden. So erreicht man mit Basen wie Natriumhydrid oder Kaliumcarbonat in Lösungsmitteln wie Dimethylformamid und Alkylierung mit Alkylhalogeniden wie Methyljodid eine N-

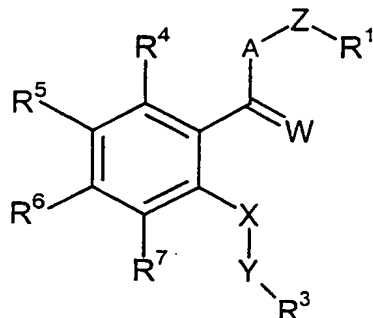
Alkylierung. Mit Basen wie Silberkarbonat in Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran oder Toluol oder Vorzugsweise Mischungen davon mit Alkylhalogeniden wie Methyljodid eine O-Alkylierung. Eine O-Alkylierung erhält
5 man auch beim Umsatz mit Trialkyloxoniumtetrafluoroborat in inerten Lösungsmitteln wie Methylenchlorid. Die Umsetzung mit Diazomethan oder Trimethylsilyldiazomethan in Lösungsmitteln wie Methanol oder Toluol vorzugsweise in Mischungen davon bei Temperaturen bis zum Siedepunkt der Lösungsmittel vorzugsweise aber bei Raumtemperatur erhält man Gemische
10 aus N- und O-Alkylderivaten. Die Methoden ermöglichen eine selektive Alkylierung des Pyridons gegenüber dem Benzoessäureamid.

Die Isomerengemische können nach üblichen Methoden wie beispielsweise Kristallisation, Chromatographie oder Salzbildung in die Enantiomeren bzw.
15 E/Z-Isomeren aufgetrennt werden.

Die Herstellung der Salze erfolgt in üblicher Weise, indem man eine Lösung der Verbindung der Formel I mit der äquivalenten Menge oder einem Überschuß einer Base oder Säure, die gegebenenfalls in Lösung ist, versetzt und den
20 Niederschlag abtrennt oder in üblicher Weise die Lösung aufarbeitet.

Soweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen nicht beschrieben wird, sind diese bekannt oder analog zu bekannten Verbindungen oder hier beschriebenen Verfahren herstellbar.

Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die Isatosäure-Derivate der allgemeinen Formel V



5

V,

in der $R^3 - R^7$, X, Y und W die in der allgemeinen Formel I beschriebenen Bedeutungen haben und in der A für die Gruppe $=NR^2$ oder Sauerstoff steht und Z und R^1 gemeinsam eine an X gebundene $=C=O$ Gruppe bilden, sowie deren Isomeren und Salze, als wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I.

10

Besonders wertvoll sind solche Zwischenprodukte der allgemeinen Formel V, in der

A und W	für Sauerstoff stehen,
15 Z und R^1	gemeinsam eine an X gebundene $=C=O$ Gruppe bilden,
X	für die Gruppe $=NR^9$ oder $=N-$ steht,
Y	für die Gruppe $-CH_2-$ steht,
R^3	für Pyridyl oder durch Hydroxy, Brom, Methyl oder
20	Methoxy substituiertes Phenyl oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl steht,
R^5 und R^6	für Wasserstoff, Chlor, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl stehen,
R^4 und R^7	für Wasserstoff stehen,
25 R^9	für Wasserstoff steht,
	bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.

- Die Zwischenprodukte sind teilweise selbst aktiv und können somit ebenfalls zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren, Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma,
- 5 Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose,
- 10 Verletzungen des Nervengewebes, Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen, wie z. B. Stents., zum Einsatz kommen.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, ohne den Umfang der beanspruchten Verbindungen auf diese Beispiele zu beschränken.

5

Beispiel 1.0

Herstellung von N – (4 – Pyridylmethyl) – anthranilsäuremethylester

Unter Stickstoffatmosphäre wird ein Gemisch von 7,5 g Anthranilsäuremethylester und 8,6 g Pyridin- 4 – carbaldehyd in 300 ml Methanol mit 3 ml
10 Essigsäure versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 5,7 g Natriumcyanoborhydrid (85 %ig) versetzt und weitere 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit werden nochmals 1,14 g Natriumcyanoborhydrid (85 %ig) nachgegeben
15 und weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die getrocknete organische Phase wird eingedampft und der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Kieselgel,
20 unter Verwendung von Hexan/ Essigester (1+1), gereinigt.

Man erhält 10,2 g der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 85,6 °C

Beispiel 2.0

Herstellung von N -(3 - Phenylprop -1- yl) -N2- (4 - pyridylmethyl) - anthranilsäureamid

5

242 mg N - (4 - Pyridylmethyl) - anthranilsäuremethylester werden in 3,5 ml Toluol vorgelegt, mit 202 mg 3-Phenylpropylamin versetzt und bei 0°C zügig mit 0,75 ml einer 2 molaren Lösung von Trimethylaluminium in Toluol versetzt.

10

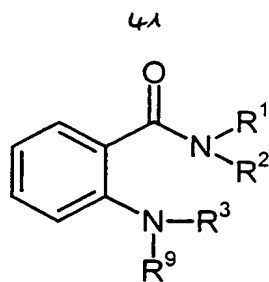
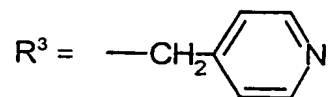
Das Reaktionsgemisch wird dann 1 Stunde bei Raumtemperatur und anschließend 1 Stunde am Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird gewaschen, getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird anschließend aus Essigester umkristallisiert.

15

Man erhält 265 mg der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 117,4 °C.

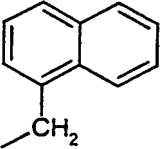
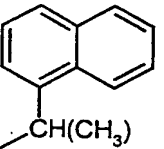
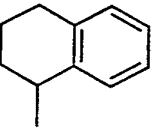
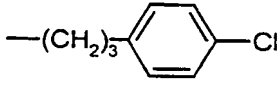
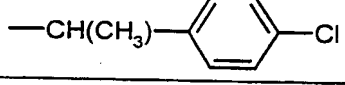
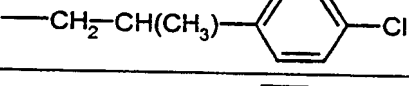
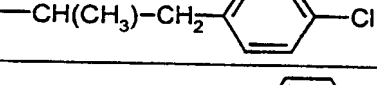
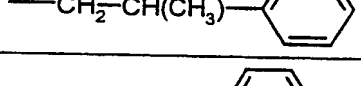
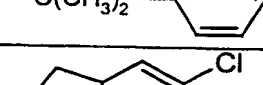
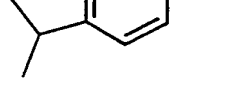
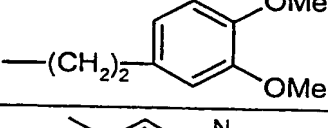
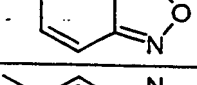
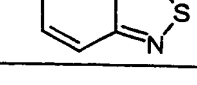
20

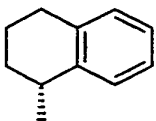
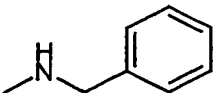
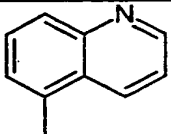
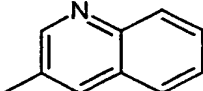
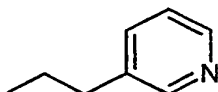
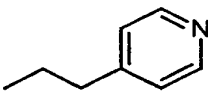
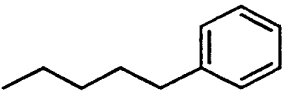
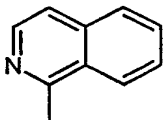
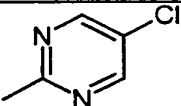
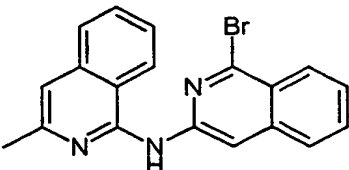
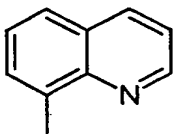
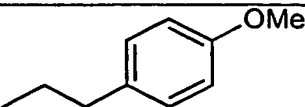
In analoger Verfahrensweise zu Beispiel 2.0 werden auch folgende Verbindungen hergestellt:

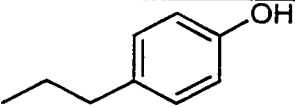
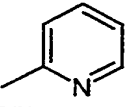
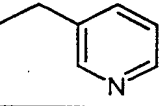
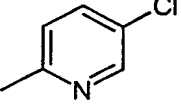
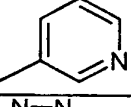
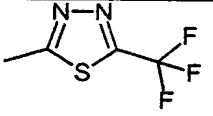
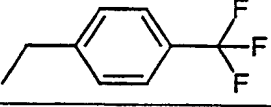
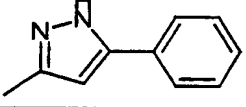
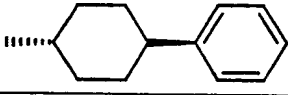
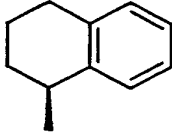
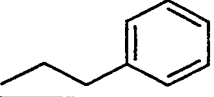
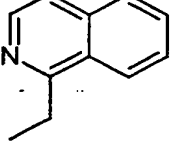

 $R^2, R^9 = H$


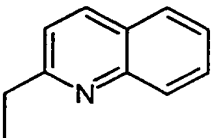
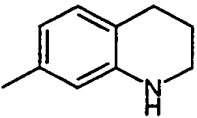
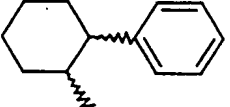
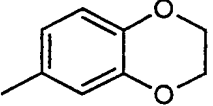
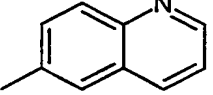
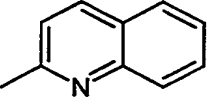
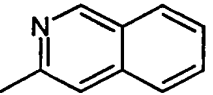
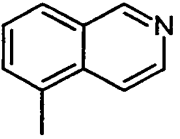
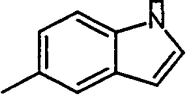
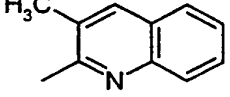
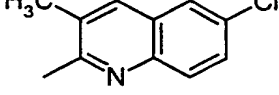
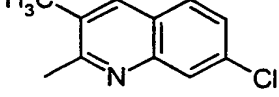
5

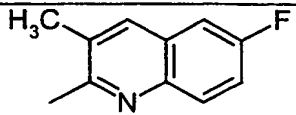
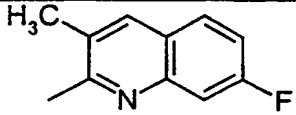
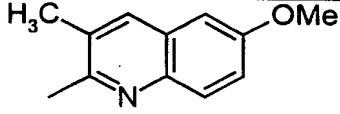
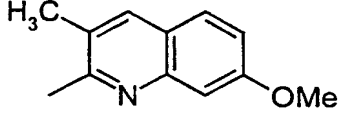
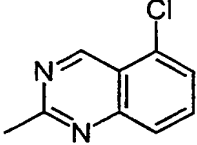
Beispiel	R ¹	Schmelzpunkt °C
2.1		133,4
2.2		152,8
2.3		107,7
2.4		Öl
2.5		123-124
2.6		88,1
2.7		114,5
2.8		170,5
2.9		65,5
2.10		Öl

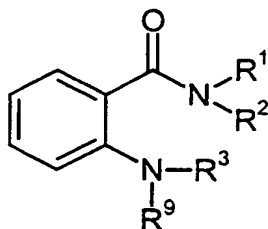
Beispiel	R ¹	Schmelzpunkt °C
2.11		119
2.12		156,2
2.13		121,7
2.14		Öl
2.15		166,4
2.16		Öl
2.17		132,9
2.18		Öl
2.19		133,8
2.20		Öl
2.21		Öl
2.22		Öl
2.23		Öl

Beispi l	R ¹	Schmelzpunkt °C
2.24		Öl
2.25		Öl
2.26		129,7
2.27		182,4
2.28		105-106
2.29		94-95
2.30		Öl
2.31		152,3
2.32		173-175
2.33		190-192
2.34		176,4
2.35		110-111

Beispiel	R ¹	Schmelzpunkt °C
2.36		157-159
2.37		118-120
2.38		119-121
2.39		130-132
2.40		128-129
2.41		172-174
2.42		155-156
2.43		167
2.44		178,8
2.45		Öl
2.46		Öl
2.47		140-142

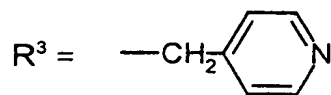
Beispi l	R ¹	Schmelzpunkt °C
2.48		116-118
2.49		96-99
2.50		169,4
2.51		145-147
2.52		141,1
2.53		160,6
2.54		134,3
2.55		Öl
2.56		157,5
2.76		195
2.77		198
2.78		192

Beispi l	R ¹	Schmelzpunkt °C
2.79	 <chem>Cc1c(C)c2cc(F)ccc2n1</chem>	215
2.80	 <chem>Cc1c(C)c2ccc(F)cc2n1</chem>	161
2.81	 <chem>Cc1c(C)c2cc(OC)ccc2n1</chem>	169
2.82	 <chem>Cc1c(C)c2ccc(OC)cc2n1</chem>	132
2.83	 <chem>Cc1c(C)c2cc(Cl)ccc2n1</chem>	194



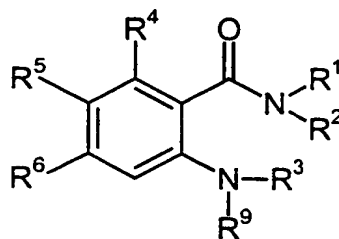
5

$R^2 = -CH_3$
 $R^9 = H$



10

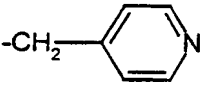
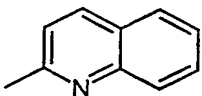
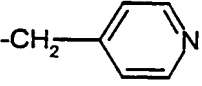
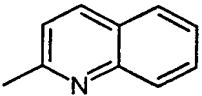
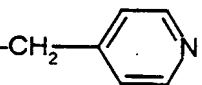
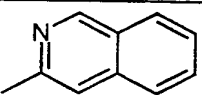
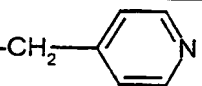
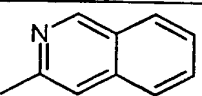
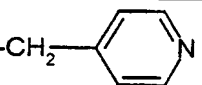
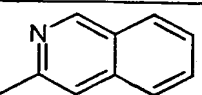
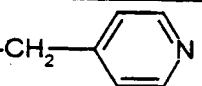
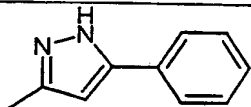
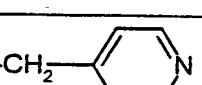
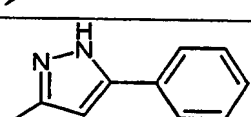
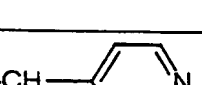
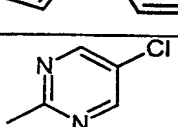
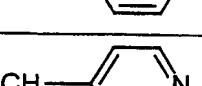
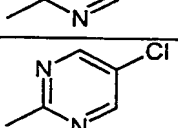
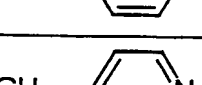
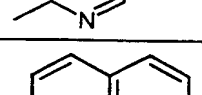
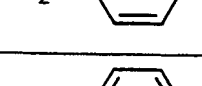
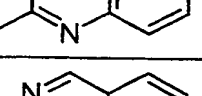
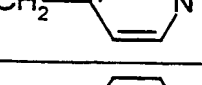
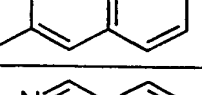
Beispiel	R^1	Schmelzpunkt °C
2.57	$-(CH_2)_2-$	Öl

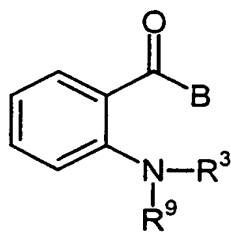


15

$R^2, R^9 = H$

Beispiel	R^6	R^5	R^4	R^3	R^1	Schmelzpunkt °C
2.58	H	Cl	H	$-CH_2-$	$-CH_2-$	Öl
2.59	H	H	Cl	$-CH_2-$	$-CH_2-$	135-136
2.60	H	Cl	H	$-CH_2-$	$-(CH_2)_3-$	Öl

Beispiel	R ⁶	R ⁵	R ⁴	R ³	R ¹	Schm Izpunkt °C
2.61	H	H	Cl			193-195
2.62	H	Cl	H			186,8
2.63	H	F	H			Öl
2.64	H	Cl	H			Öl
2.65	F	H	H			168,6
2.66	H	Cl	H			Öl
2.67	H	F	H			Öl
2.68	H	Cl	H			Öl
2.69	H	F	H			Öl
2.84	Cl	H	H			165.6
2.85	H	H	F			Harz
2.86	F	F	H			206.0



Beispiel	R ⁹	R ³	B	Schmelzpunkt °C
2.70	H			Öl
2.71	H			136,8
2.72	H			Öl
2.73	H			Öl
2.74	H			Öl
2.75	H			Öl

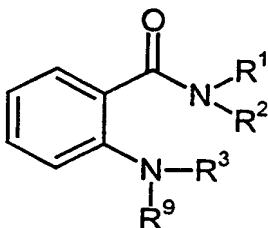
B ispiel 3.05 Herstellung von N-(4-Chlorbenzyl)-N²-(4-methoxybenzyl)anthranilamid

425 mg N-(4-Methoxybenzyl)isatosäureanhydrid werden in 20 ml Tetrahydrofuran p.A. gelöst, mit 234 mg 4-Chlorbenzylamin versetzt und 4 Stunden am Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingeeengt, in

10 Essigester aufgenommen, gewaschen, getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird aus Ethylalkohol umkristallisiert.

Man erhält die Titelverbindung vom Schmelzpunkt 130,5 °C.

15 In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Verbindungen hergestellt:



R², R⁹ = H

Beispiel	R³	R¹	Schmelzpunkt °C
3.1			100,7
3.2			110,5

Beispiel 4.0

Herstellung von N-[2-(4-Chlorphenyl)ethyl]-N2-(4-hydroxybenzyl)anthranilamid

5

71 mg N-[2-(4-Chlorphenyl)ethyl]-N2-(4-methoxybenzyl)anthranilamid werden unter Stickstoffatmosphäre in 2 ml absolutem Dimethylformamid gelöst und mit 76 mg Natriumthiomethylat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1,5 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 30 ml Wasser versetzt und
10 anschließend mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird gewaschen, getrocknet, filtriert und im Vakuum zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Hexan + Essigester (7 + 3) als Elutionsmittel chromatographiert.

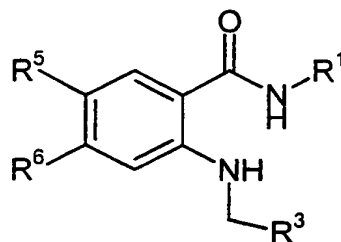
15 Man erhält 23 mg der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 103 – 105 °C.

B ispiel 5.0

Herstellung von 2-[(2-Chlorpyridin-4-yl)methyl]amino]-N-(isochinolin-3-yl)benzoesäureamid

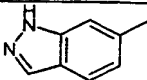
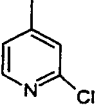
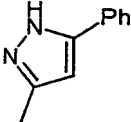
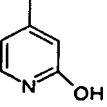
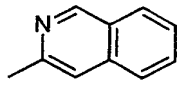
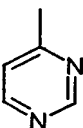
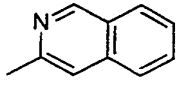
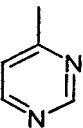
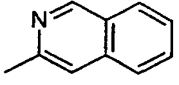
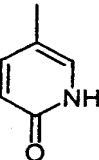
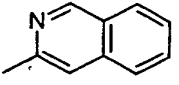
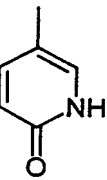
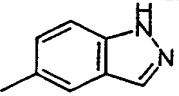
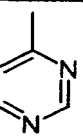
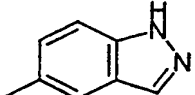
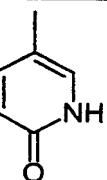
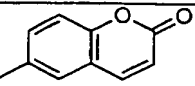
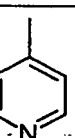
300mg 2-[Amino]-N-(isochinolin-3-yl)benzoesäureamid werden in 6ml Methanol mit 0,06ml Eisessig und 523mg einer 39%igen Lösung von 2-Chlor-4-pyridincarbalddehyd in Methylenchlorid und Essigester versetzt und 20h bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Anschliessend werden 96mg Natriumcyanoborhydrid zugegeben und 6h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen am Vakuum wird der Rückstand in 30ml einer verdünnten Lösung von Natriumhydrogencarbonat in Wasser aufgenommen und mit Essigester extrahiert. Die Essigesterphase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Essigester als Elutionsmittel chromatographiert. Nach Zusammenfassen und Einengen der entsprechenden Fraktionen erhält man 56mg 2-[(2-Chlorpyridin-4-yl)methyl]amino]-N-(isochinolin-3-yl)benzoesäureamid.

In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Verbindungen hergestellt:



5

Beispiel	R¹	R³	R⁶	R⁵	Schmelzpunkt °C
5.1			H	H	Öl
5.2			H	H	238.3
5.3			F	H	Öl
5.4			H	F	Öl
5.5			Cl	H	Öl
5.6			H	H	171.8
5.7			H	H	Öl
5.8			F	H	Öl
5.9			H	H	Öl

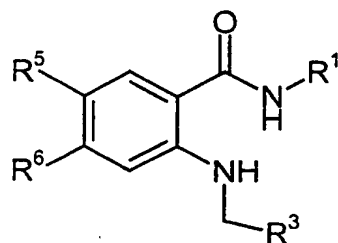
B ispiel	R ¹	R ³	R ⁶	R ⁵	Schm lzpunkt °C
5.10			H	F	Öl
5.11			H	H	Öl
5.12			F	H	Öl
5.13			H	F	156.1
5.14			H	F	Öl
5.15			F	H	Öl
5.16			F	H	238.6
5.17			H	H	Öl
5.18			H	H	Öl

Beispiel 6.0

Herstellung von 2-[[[(1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxopyridin-4-yl)methyl]amino]-N-(isochinolin-3-yl)benzoesäureamid

80mg 2-[[[(1,2-Dihydro-2-oxopyridin-4-yl)methyl]amino]-N-(isochinolin-3-yl)benzoesäureamid in 2ml Dimethylformamid werden unter Argon mit 10mg Natriumhydrid (80%ig) versetzt und 30min auf 60°C erwärmt. Anschliessend werden 0,015ml Methyljodid in 0,5ml Dimethylformamid zugetropft und 1h auf 60°C erwärmt. Nach Abkühlen wird der Ansatz in eine Lösung von Natriumhydrogencarbonat gegeben und mit Essigester extrahiert. Die Essigesterphase wird gewaschen, getrocknet und eingeeengt und der Rückstand über Kieselgel mit Methylenchlorid:Ethanol=97:3 als Elutionsmittel. Man erhält 30mg 2-[[[(1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxopyridin-4-yl)methyl]amino]-N-(isochinolin-3-yl)benzoesäureamid.

In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Verbindungen hergestellt:



5

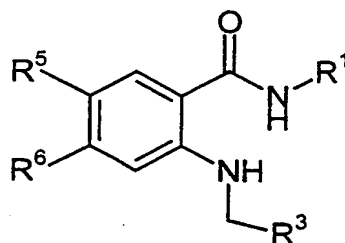
Beispiel	R¹	R³	R⁶	R⁵	Schmelzpunkt °C
6.1			H	H	Öl
6.2			H	H	Öl
6.3			F	H	Öl
6.4			H	F	Öl
6.5			Cl	H	Öl
6.6			H	H	Öl
6.7			H	H	Öl

Beispiel 7.0

Herstellung von 2-[(2-Methoxypyridin-4-yl)methyl]amino]-N-(isochinolin-3-yl)benzoesäureamid und 2-[(1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxopyridin-4-yl)methyl]amino]-N-(isochinolin-3-yl)benzoesäureamid

130mg 2-[(1,2-Dihydro-2-oxopyridin-4-yl)methyl]amino]-N-(isochinolin-3-yl)benzoesäureamid werden in 4ml einer Mischung aus Toluol: Methanol=1:3,5 vorgelegt und mit 0,2ml einer 2-molaren Lösung von Trimethylsilyldiazomethan in Hexan versetzt und 8h bei Raumtemperatur gerührt. Nach nochmaliger Zugabe von 0,2ml der Trimethylsilyldiazomethanlösung und 1h Rühren wird der Ansatz zur Trockene eingedunstet über Kieselgel mit Methylenchlorid:Ethanol=97:3 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 20mg 2-[(2-Methoxypyridin-4-yl)methyl]amino]-N-(isochinolin-3-yl)benzoesäureamid und 10mg 2-[(1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxopyridin-4-yl)methyl]amino]-N-(isochinolin-3-yl)benzoesäureamid.

In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Verbindungen hergestellt:



5

Beispiel	R¹	R³	R⁶	R⁵	Schmelzpunkt °C
7.1			H	H	Öl
7.2			H	H	Öl
7.3			F	H	Öl
7.4			H	F	Öl
7.5			Cl	H	Öl
7.6			H	H	Öl
7.7			H	H	Öl

Beispiel 8.0

Herstellung von N-(Indazol-5-yl) N2-(4-pyridylmethyl)-anthranilsäureamid

5

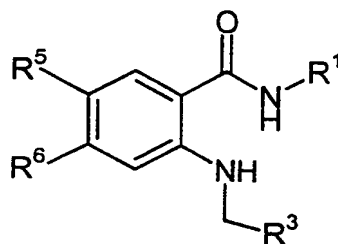
228 mg N-(4-Pyridylmethyl)-anthranilsäure werden in 10 ml Dimethylformamid unter Argon und Feuchtigkeitsausschluß vorgelegt. 266 mg 5-Aminoindazol, 0,27 ml Methylmorpholin und 456 mg O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU) werden hinzugefügt. Die

10 Mischung wird anschließend 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird mit verdünnter Natriumhydrogenkarbonat-Lösung versetzt und dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Essigester als Elutionsmittel chromatographiert.

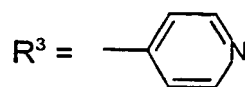
15

Durch Ausrühren in Aceton erhält man 245 mg der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 209,8 °C.

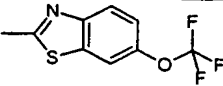
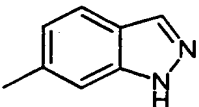
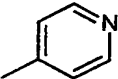
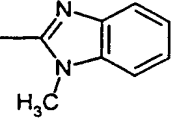
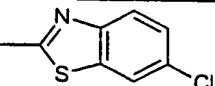
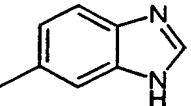
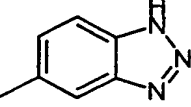
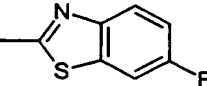
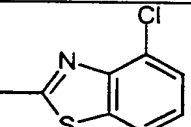
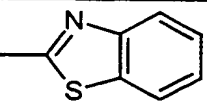
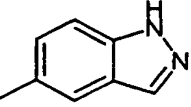
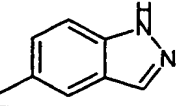
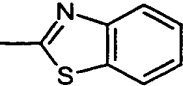
In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Verbindungen hergestellt:

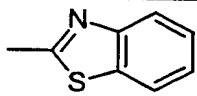
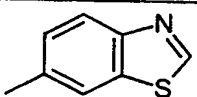


5



Beispiel	R ¹	R ⁶	R ⁵	Schmelzpunkt °C
8.1		Cl	H	Öl
8.2		H	H	206
8.3		F	H	Öl
8.4		H	F	58.7
8.5		Cl	H	Öl
8.6		F	H	Öl
8.7		H	H	211,7
8.8		H	H	140.4

Beispiel	R ¹	R ⁶	R ⁵	Schmelzpunkt °C
8.9		H	H	188,5
8.10		H	H	258,2
8.11		H	H	152,6
8.12		H	H	199,7
8.13		H	H	178,3
8.14		H	H	243
8.15		H	H	Öl
8.16		H	H	230,4
8.17		H	H	Öl
8.18		H	Cl	235-236
8.19		H	F	236
8.20		H	Cl	228,1
8.21		H	H	Öl

Beispiel	R ¹	R ⁶	R ⁵	Schm lzpunkt °C
8.22		H	F	197.6
8.23		H	Cl	59.1

Das nachfolgende Beispiel erläutert die Herstellung der erfindungsgemäßen Zwischenprodukte, ohne die Erfindung auf diese Beispiele zu beschränken.

5

Beispiel 9.0

Herstellung von N-(4-Methoxybenzyl)isatosäureanhydrid als Zwischenprodukt zur Herstellung der erfindungsgemäßen Endprodukte.

10

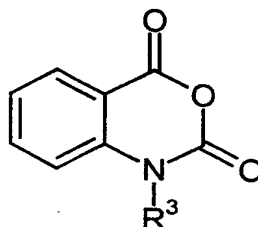
Unter Stickstoffatmosphäre wird eine Lösung aus 5 g Isatosäureanhydrid und 100 ml N,N-Dimethylacetamid in einem Eisbad gekühlt und portionsweise mit 1,35 g Natriumhydrid (Öl ~60%ig) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend 30 Minuten bei Raumtemperatur und weitere 30 Minuten bei 60°C
15 Badtemperatur gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden unter Rühren 5 ml 4-Methoxybenzaldehyd eingetropft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt und auf 100 ml Eis/Wasser gegossen. Der Niederschlag wird abgetrennt, in 50 ml Methylenchlorid aufgenommen, gewaschen, getrocknet, filtriert und im
20 Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird aus Alkohol umkristallisiert.

Man erhält 3,4 g der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 143 °C.

25

In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Verbindungen hergestellt:

5



Beispiel	R ³	Schmelzpunkt °C
9.1		Öl
9.2		Öl

Beispi I 10.0

Herstellung von N-(4-Pyridylmethyl)-anthranilsäure als Zwischenprodukt zur
5 Herstellung der erfindungsgemäßen Endprodukte

2 g N-(4-Pyridylmethyl)-anthranilsäuremethylester werden in 15 ml Methanol
gelöst, mit 16 ml 1 N Natronlauge versetzt und 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt.
Nach dem Abkühlen wird das Methanol unter Vakuum abdestilliert und der
10 Rückstand mit 20 ml Wasser und 20 ml 1 N Zitronensäurelösung versetzt. Die
Kristalle werden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Man erhält 1,7 g der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 208,0 °C.

B ispi I 11.0

Herstellung von N-(Indazol-5-yl)-5-chloranthranilsäureamid als Zwischenprodukt
5 zur Herstellung der erfindungsgemäßen Endprodukte

171mg 5-Chloranthranilsäure werden in 10ml Dimethylformamid unter Argon
und Feuchtigkeitsausschluß vorgelegt und nacheinander mit 253mg N-
Methylmorpholin, 266mg 5-Aminoindazol und 456mg O-(7-Azabenzotriazol-
10 1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU) versetzt und für
4h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Stehen über Nacht wird mit 50ml Wasser
versetzt und mit 30ml Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit
Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird über
Kieselgel mit Essigester als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 266mg
15 N-(Indazol-5-yl)-5-chloranthranilsäureamid.

Die nachfolgenden Anwendungsbeispiele erläutern die biologische Wirkung und Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen ohne diese auf die Beispiele zu beschränken.

5

Für die Versuche benötigte Lösungen

Stammlösungen

Stammlösung A: 3mM ATP in Wasser pH 7,0 (-70°C)

Stammlösung B: g-33P-ATP 1mCi/ 100µl

10 Stammlösung C: poly-(Glu4Tyr) 10mg/ ml in Wasser

Lösung für Verdünnungen

Substratlösemittel: 10mM DTT, 10 mM Manganchlorid, 100 mM
Magnesiumchlorid

15 Enzymlösung: 120 mM Tris/ HCl, pH 7,5, 10 µM Natriumvanadiumoxid

Anwendungsbeispiel 1

20 Hemmung der KDR- und FLT-1 Kinaseaktivität in Gegenwart der
erfindungsgemäßen Verbindungen

In einer spitz zulaufenden Mikrotiterplatte (ohne Proteinbindung) werden 10 µl Substratmix (10µl Vol ATP Stammlösung A + 25µCi g-33P-ATP (ca. 2,5 µl der
25 Stammlösung B) + 30µl poly-(Glu4Tyr) Stammlösung C + 1,21ml
Substratlösemittel), 10 µl Hemmstofflösung (Substanzen entsprechend den Verdünnungen, als Kontrolle 3% DMSO in Substratlösemittel) und 10 µl Enzymlösung (11,25µg Enzymstammlösung (KDR oder FLT-1 Kinase) werden
30 durchgemischt und bei 10 Minuten Raumtemperatur inkubiert. Anschließend gibt man 10µl Stop-Lösung (250mM EDTA, pH 7,0) zu, mischt und überträgt 10 µl der Lösung auf einen P 81 Phosphozellulosefilter. Anschließend wird

mehrfach in 0,1M Phosphorsäure gewaschen. Das Filterpapier wird getrocknet, mit Meltilex beschichtet und im Microbetazähler gemessen.

- Die IC₅₀-Werte bestimmen sich aus der Inhibitorkonzentration, die notwendig ist, um den Phosphateinbau auf 50% des ungehemmten Einbaus nach Abzug des Leerwertes (EDTA gestoppte Reaktion) zu hemmen.

Die Ergebnisse der Kinase-Inhibition IC₅₀ in μ M sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt:

10

Beispiel-Nr.	VEGFR I (FLT)	VEGFR II (KDR)
2.0	0,05	0,05
2.1	0,01	0,3
2.2	0,1	0,5
2.3	0,02	0,02
2.4	0,02	0,1
2.5	1	10
2.6	0,2	2
2.8	0,5	0,1
2.9	5	1
2.10	3	10
2.11	0,02	0,2
2.12	0,7	3
2.13	0,7	3
2.14	0,5	0,3
2.15	1,0	KH
2.16	0,1	0,2
2.17	0,4	0,5
2.18	0,3	0,5
2.19	>10	>10

Beispi I-Nr.	VEGFR I (FLT)	VEGFR II (KDR)
2.20	4	KH
2.21	2	0,3
2.23	0,02	0,67
2.24	0,5	>1
2.25	0,3	0,2
2.26	0,2	0,2
2.27	0,02	0,02
2.28	1	2
2.29	2	3
2.30	0,005	0,02
2.31	0,1	0,27
2.32	0,02	0,02
2.33	1	2
2.34	2	0,1
2.35	0,098	0,02
2.36	0,05	0,2
2.37	0,2	
2.38	7	0,2
2.39	0,05	0,03
2.40	0,5	
2.41	1	0,3
2.42	0,5	0,1
2.43	0,02	0,05
2.44	0,3	0,2
2.45	0,1	1
2.46	0,04	0,05
2.47	0,02	1
2.48	0,1	0,5

B ispiel-Nr.	VEGFR I (FLT)	VEGFR II (KDR)
2.49	0,08	0,05
2.50	KH	KH
2.51		
2.52	0,05	
2.53	0,02	0,02
2.54	0,02	0,005
2.55	0,3	0,2
2.56	0,04	0,02
2.57	KH	KH
2.58	0,5	5
2.59	50	KH
2.60	0,5	0,7
2.61	10	10
2.63		0,0003
2.64	0,04	0,04
2.65		0,0002
2.74	1	KH
2.75	0,3	5
3.0	KH	3,0
3.2	2,0	2,0
4.0	0,5	0,2
8.0	0,04	0,04
8.2	0,2	0,2
8.3	0,05	0,04
8.8	0,05	0,02
8.9	0,5	0,5
8.10	0,02	0,02
8.11	0,2	1

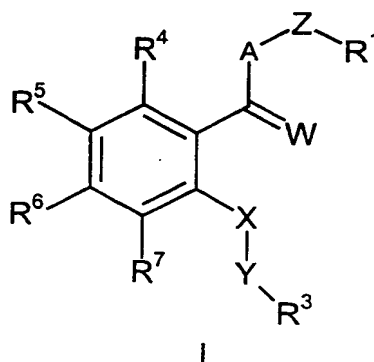
B ispi I-Nr.	VEGFR I (FLT)	VEGFR II (KDR)
8.12	0,2	0,1
8.13	0,5	0,5
8.14	0,5	0,2
8.15	0,2	0,2
8.16	0,2	0,3
8.17		0,05
8.18		0,05

KH= keine Hemmung

Patentanspruch

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I

5



in der

A

für die Gruppe =NR² steht,

10

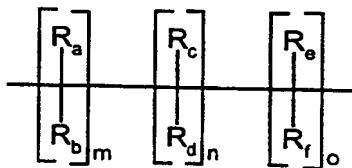
W

für Sauerstoff, Schwefel, zwei Wasserstoffatome
oder die Gruppe =NR⁸ steht,

Z

für die Gruppe =NR¹⁰ oder =N-, -N(R¹⁰)-(CH₂)_q-,
verzweigtes oder unverzweigtes C₁₋₆-Alkyl oder die
Gruppe

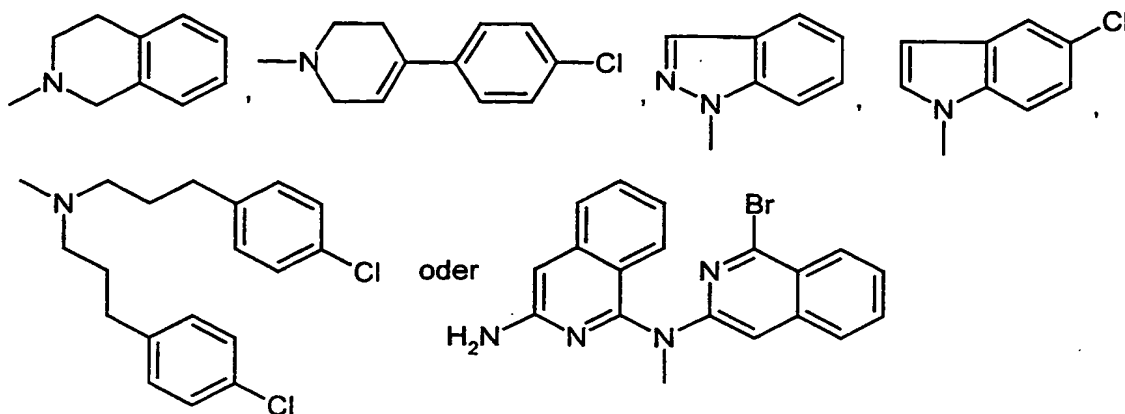
15



steht,

oder A, Z und R¹ gemeinsam die Gruppe

20



5

m, n und o

q

 $R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f$

bilden,

für 0 – 3 steht,

für 1 – 6 steht

unabhängig voneinander für Wasserstoff,

 C_{1-4} Alkyl oder die Gruppe $=NR^{10}$ stehen und /oder R_a und oder R_b mit R_c und oder R_d oder R_c mit R_e und oder R_f eine Bindung bildenkönnen, oder bis zu zwei der Reste R_a-R_f eineBrücke mit je bis zu 3 C-Atomen zu R^1 oder zu R^2 schließen können,

10

15

X

Y

p

 R^1 für die Gruppe $=NR^9$ oder $=N-$ steht,für die Gruppe $-(CH_2)_p$ steht,

für 1-4 steht,

für unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein-

oder mehrfach mit Halogen, C_{1-6} -Alkyl, ein-oder mehrfach mit Halogen substituiertes C_{1-6} -Alkyl oder C_{1-6} -Alkoxy substituiertes Aryl oder

Heteroaryl steht, mit Ausnahme der

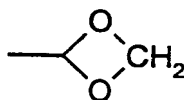
Verbindungen, in denen Aryl unmittelbar an

20

5 R^2 die $=NR^2$ Gruppe in der Bedeutung von A gebunden ist, für Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl steht oder mit R_a-R_f von Z oder zu R_i eine Brücke mit bis zu 3 Ringgliedern bildet,

10 R^3 für unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy oder Hydroxy, substituiertes monozyklisches oder bizyklisches Aryl oder Heteroaryl steht,

15 R^4, R^5, R^6 und R^7 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Carboxyalkyl stehen, oder R^5 und R^6 gemeinsam die Gruppe

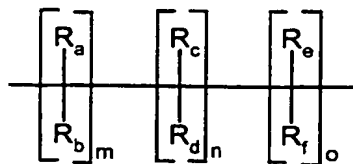


20 bilden, R^8, R^9 und R^{10} unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl stehen, bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.

25 2. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 1, in der A für die Gruppe $=NR^2$ steht, W für Sauerstoff, Schwefel, zwei Wasserstoffatome oder die Gruppe $=NR^8$ steht,

Z

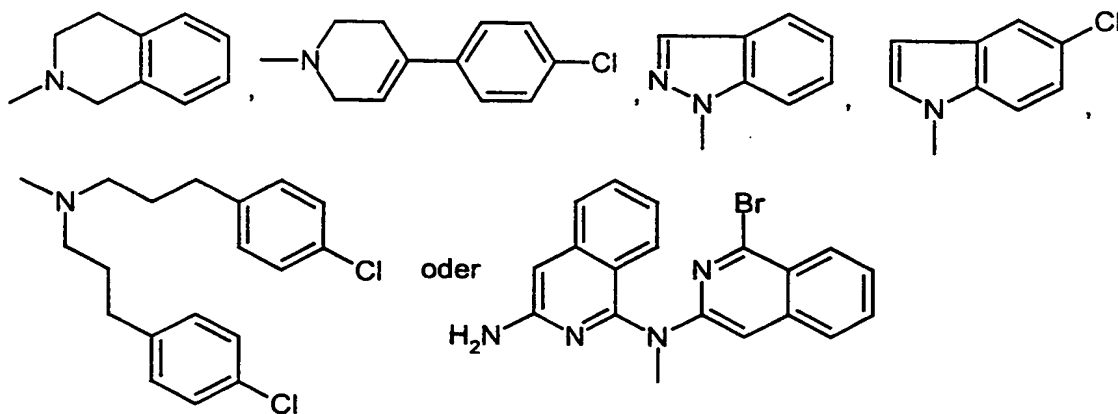
für die Gruppe $=NR^{10}$, $=N-$ oder
 $-N(R^{10})-(CH_2)_q-$, verzweigtes oder
 unverzweigtes C_{1-6} -Alkyl oder die Gruppe



5

steht,

oder A, Z und R^1 gemeinsam die Gruppe



10

bilden,

m, n und o

für 0 – 3 steht,

q

für 1 – 6 steht,

 $R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f$

unabhängig voneinander für Wasserstoff,

15

 C_{1-4} Alkyl oder die Gruppe $=NR^{10}$ stehen,

X

für die Gruppe $=NR^9$ oder $=N-$ steht,

Y

für die Gruppe $-(CH_2)_p$ steht,

p

für 1-4 steht,

 R^1

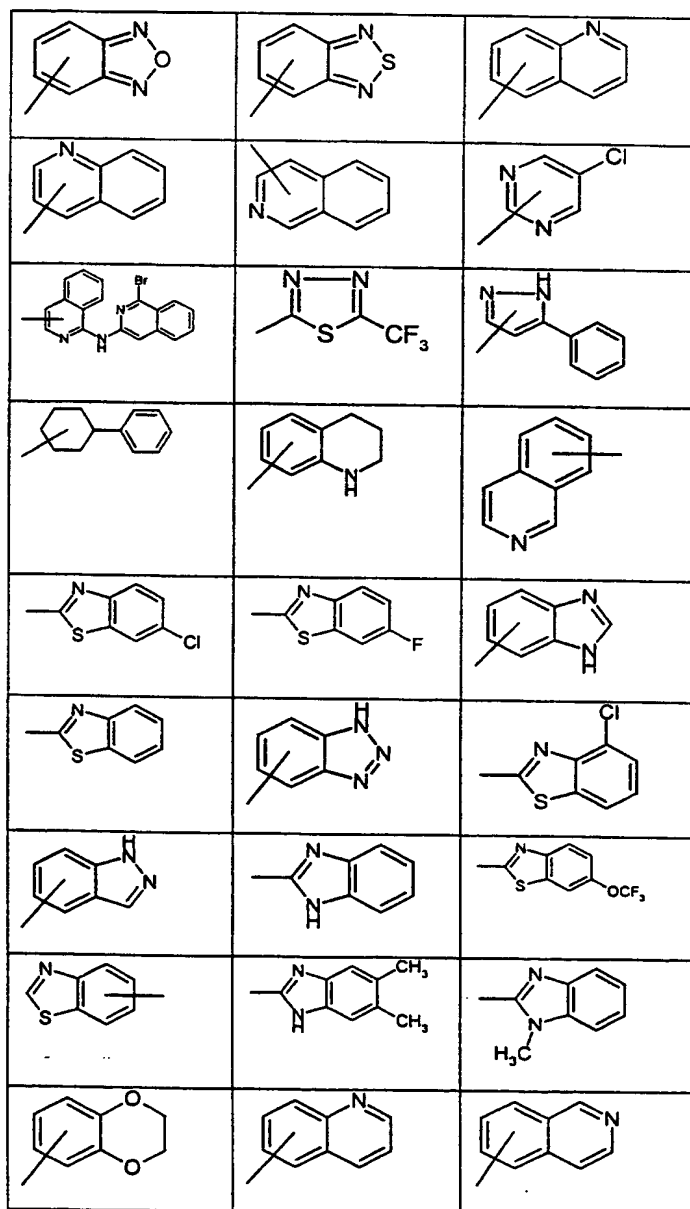
für Phenyl, Pyridyl, 5-Chlor-2,3-

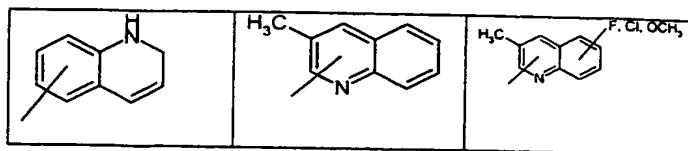
20

Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl,

5

6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-oxadiazol, 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl oder für ein-oder mehrfach mit C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄- Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, substituiertes Phenyl oder Pyridyl oder für die Gruppe





5

 R^2

10

 R^3

15

 R^4, R^5, R^6 und R^7

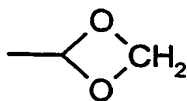
20

steht, wobei Phenyl, substituiertes Phenyl oder Naphthyl nicht unmittelbar an der $=NR^2$ Gruppe in der Bedeutung von A stehen, für Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl steht oder mit R_a-R_f von Z oder zu R_1 eine Brücke mit bis zu 3 Ringgliedern bildet,

für unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy oder Hydroxy, substituiertes monozyklisches oder bityklisches Aryl oder monozyklisches oder bityklisches Heteroaryl steht,

unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C_{1-6} -Alkoxy oder C_{1-6} -Alkyl stehen,

oder R^5 und R^6 gemeinsam die Gruppe



25

 R^8, R^9 und R^{10}

bilden,

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl stehen,

bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.

30

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 und 2, in der

5

A

für die Gruppe $=NR^2$ steht,

W

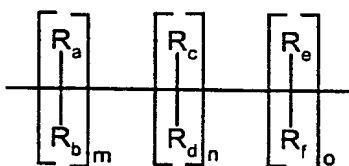
für Sauerstoff, Schwefel oder zwei

Wasserstoffatome steht,

Z

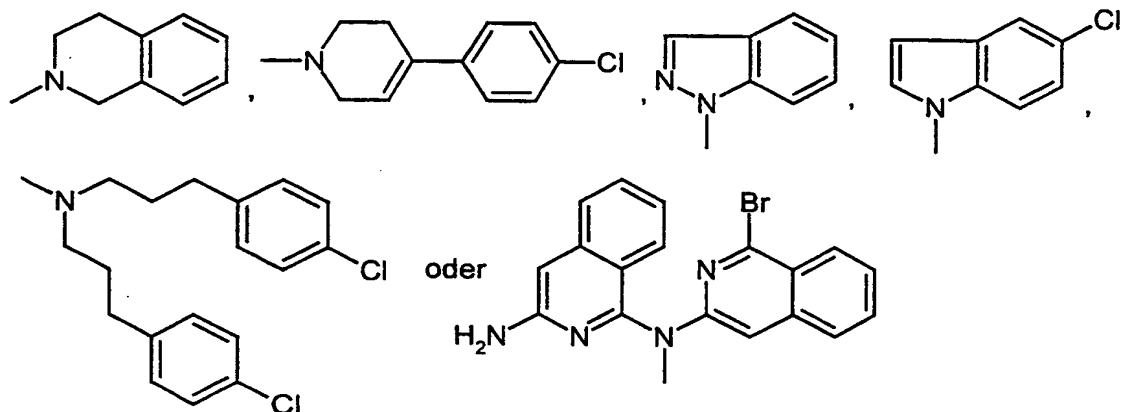
für die Gruppe $=NR^{10}$, $=N-$, $-N(R^{10})-(CH_2)_q-$

oder die Gruppe



10

steht, oder A, Z und R^1 gemeinsam die Gruppe



15

m, n und o

bilden,

für 0 – 3 stehen,

q

für 1 – 6 steht,

 R_a , R_b , R_c , R_d , R_e , R_f

unabhängig voneinander für Wasserstoff der Methyl oder die Gruppe $=NR^{10}$ stehen,

X

für die Gruppe $=NR^9$ oder $=N-$ steht,

Y

R¹für die Gruppe -CH₂- steht,

für Phenyl, Pyridyl, p-Chlorphenyl, p-

Methylphenyl, p-Methoxyphenyl, 5-Chlor-2,3-

Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl,

6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-

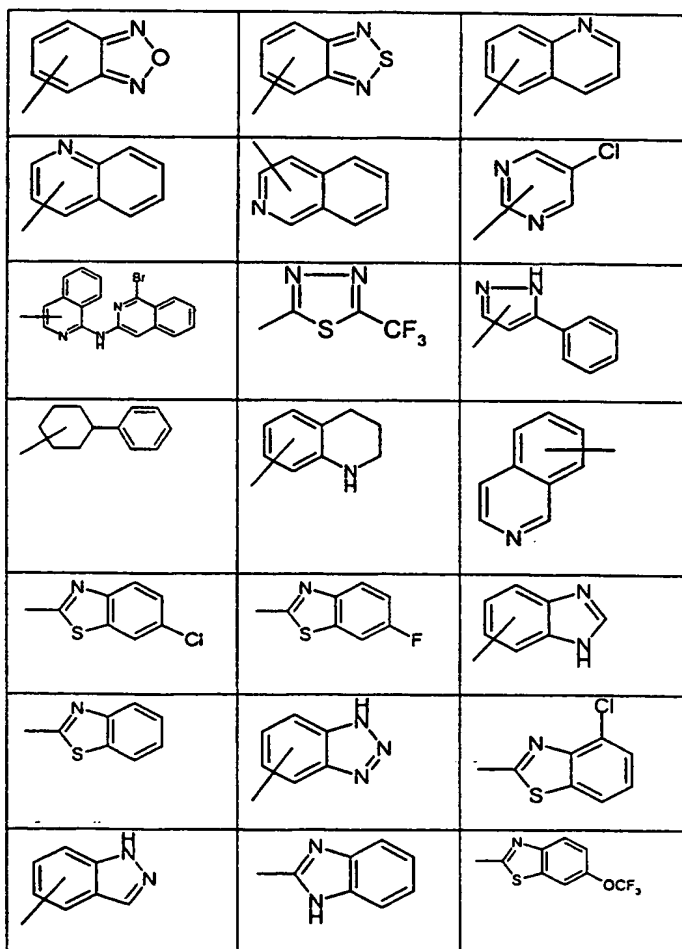
Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-oxadiazol,

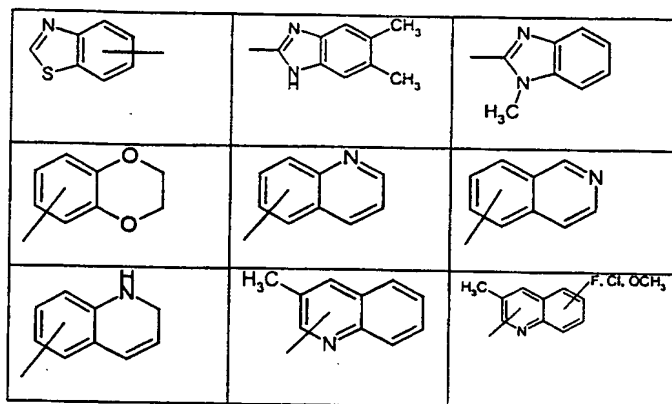
6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl,

oder für ein oder mehrfach mit C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl,

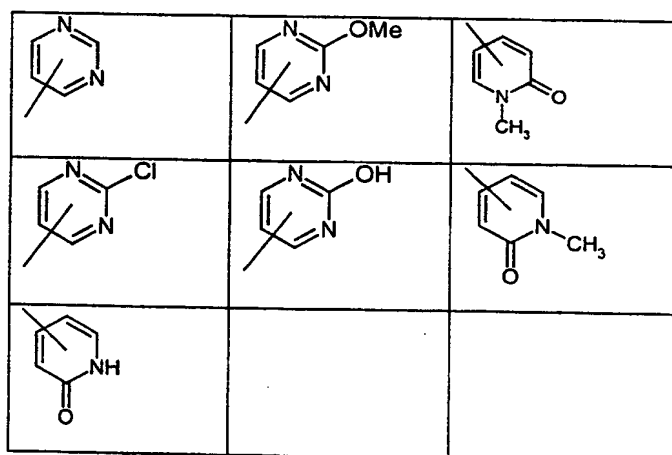
substituiertes Phenyl oder Pyridyl oder für die

Gruppe





steht, wobei Phenyl oder substituiertes Phenyl
oder Naphthyl nicht unmittelbar an der $=NR^2$
Gruppe in der Bedeutung von A stehen,
für Wasserstoff oder Methyl steht,
für Pyridyl oder durch Hydroxy, Halogen,
Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl
oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl oder für die
Gruppe

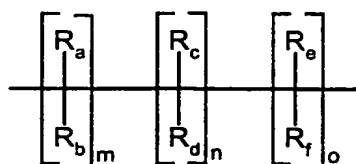


steht,
unabhängig voneinander für Wasserstoff,
Halogen, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl
stehen,

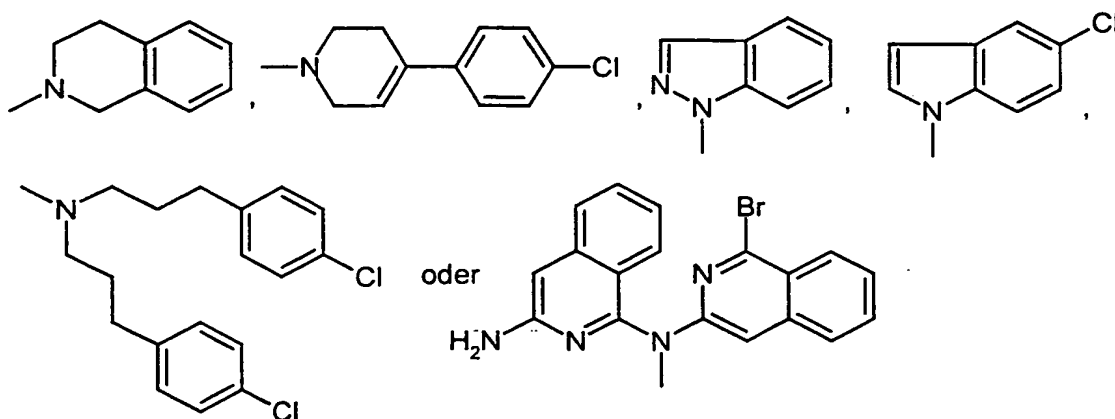
R^4 und R^7 unabhängig voneinander für Wasserstoff stehen,
 R^9 für Wasserstoff steht,
 R^{10} für Wasserstoff oder Methyl steht, bedeuten,
sowie deren Isomeren und Salze.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3,
in der

A für die Gruppe $=NR^2$ steht,
W für Sauerstoff steht,
Z für die Gruppe $=NR^{10}$, $=N-$,
 $-N(R^{10})-(CH_2)_q-$ oder die Gruppe



steht, oder A, Z und R^1 gemeinsam die Gruppe



bilden,

m, n und o

für 0 – 3 stehen,

5

q

für 1 – 6 steht,

 $R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f$ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl oder die Gruppe $=NR^{10}$ stehen,

X

für die Gruppe $=NR^9$ oder $=N-$ steht,

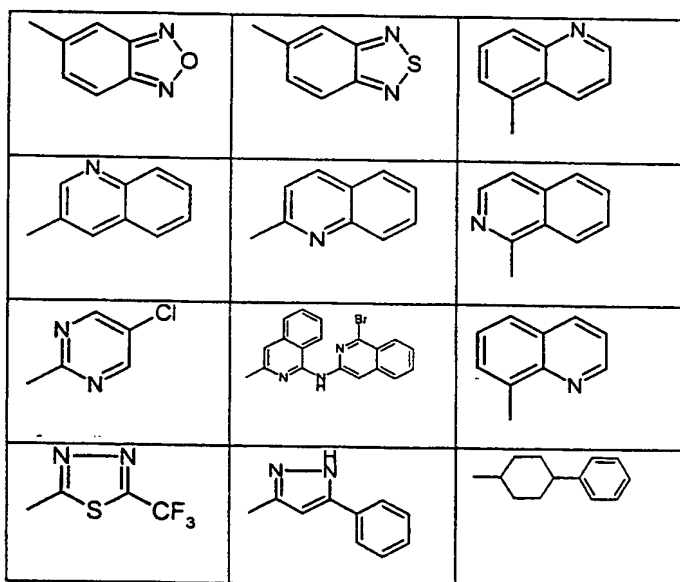
10

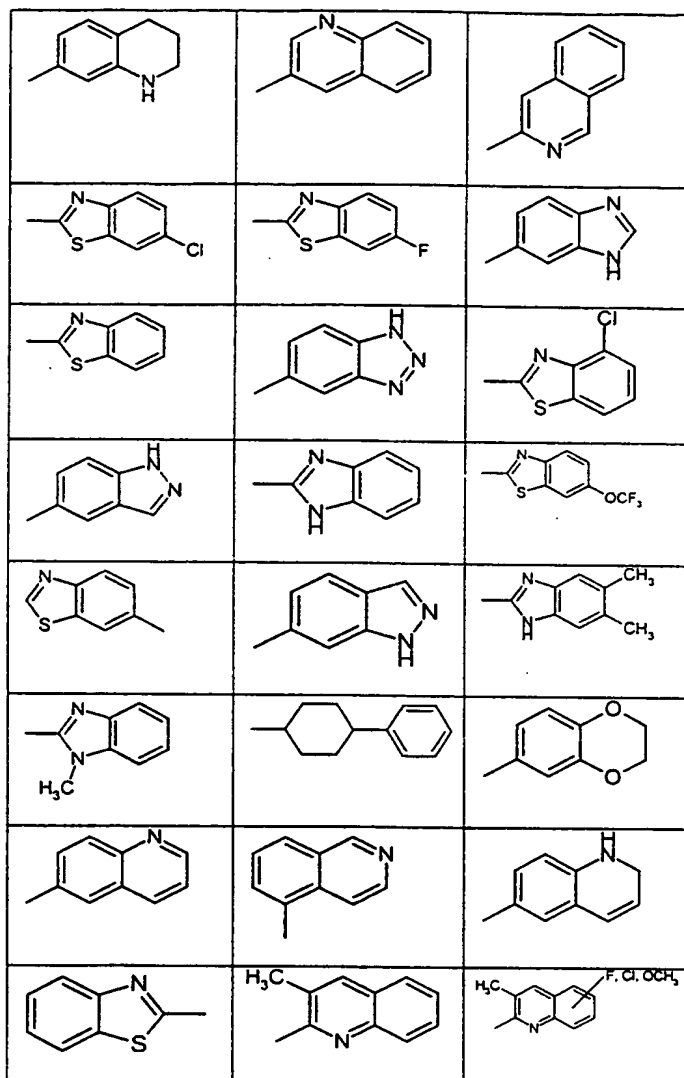
Y

für die Gruppe $-CH_2-$ steht, R^1

für Phenyl, Pyridyl, 5-Chlor-2,3-Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl, 6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-oxadiazol oder 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl oder für ein- oder mehrfach mit C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, substituiertes Phenyl oder Pyridyl oder für die Gruppe

20



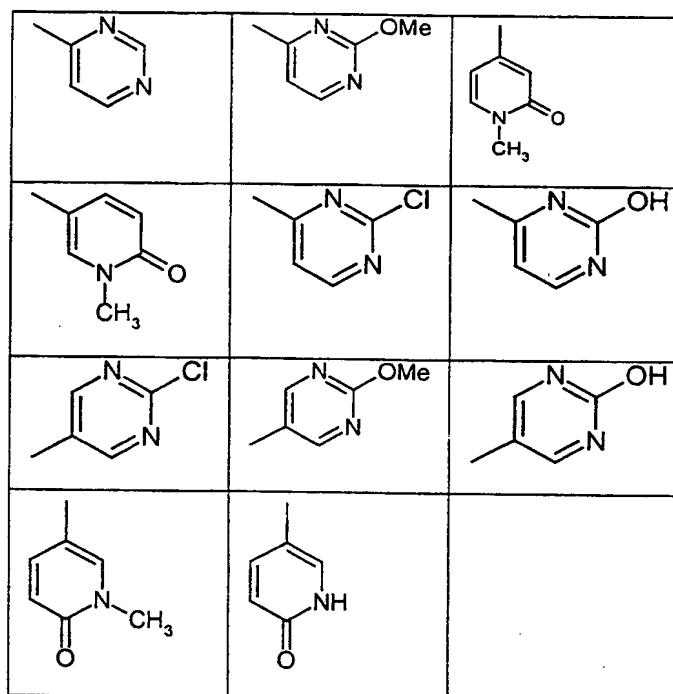


5

 R^2 R^3

10

steht, wobei Phenyl, oder substituiertes Phenyl oder Naphthyl nicht unmittelbar an der $=NR^2$ Gruppe in der Bedeutung von A stehen, für Wasserstoff oder Methyl steht, für Pyridyl oder für ein- oder mehrfach mit Hydroxy, Halogen, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl, Pyridyl oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl oder für die Gruppe



steht,

5 R^5 und R^6 unabhängig voneinander für Wasserstoff,
Halogen, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl
stehen, R^4 und R^7 unabhängig voneinander für Wasserstoff und
Halogen stehen,

10

 R^9

für Wasserstoff steht,

 R^{10} für Wasserstoff oder Methyl steht, bedeuten,
sowie deren Isomeren und Salze.

15

5. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3,
in der

A

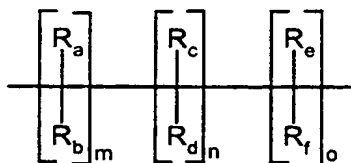
für die Gruppe $=NR^2$ steht,

W

für Schwefel steht,

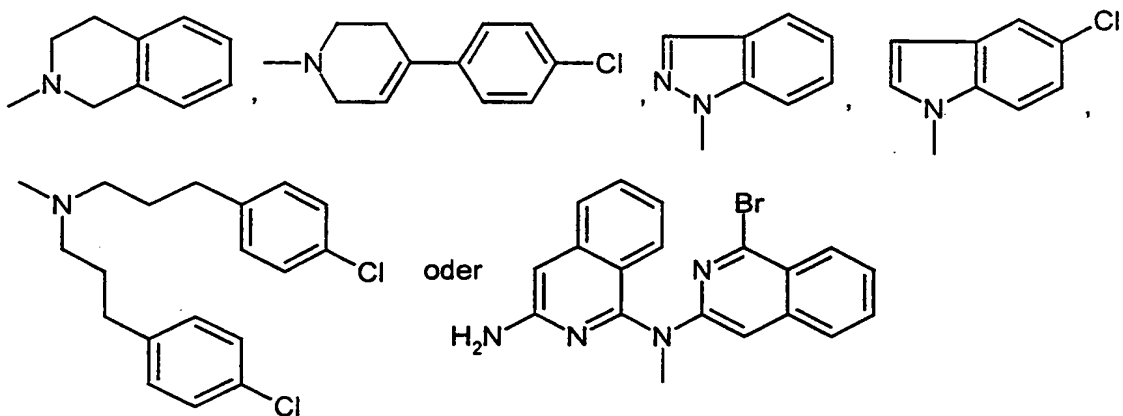
Z

für die Gruppe $=NR^{10}$, $=N-$,
 $-N(R^{10})-(CH_2)_q-$ oder die Gruppe



5

steht, oder A, Z und R^1 gemeinsam die
 Gruppe



bilden,

m, n und o

für 0 – 3 stehen,

q

für 1 – 6 steht,

 $R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f$

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder
 Methyl oder die Gruppe $=NR^{10}$ stehen,

X

für die Gruppe $=NR^9$ oder $=N-$ steht,

Y

für die Gruppe $-CH_2-$ steht,

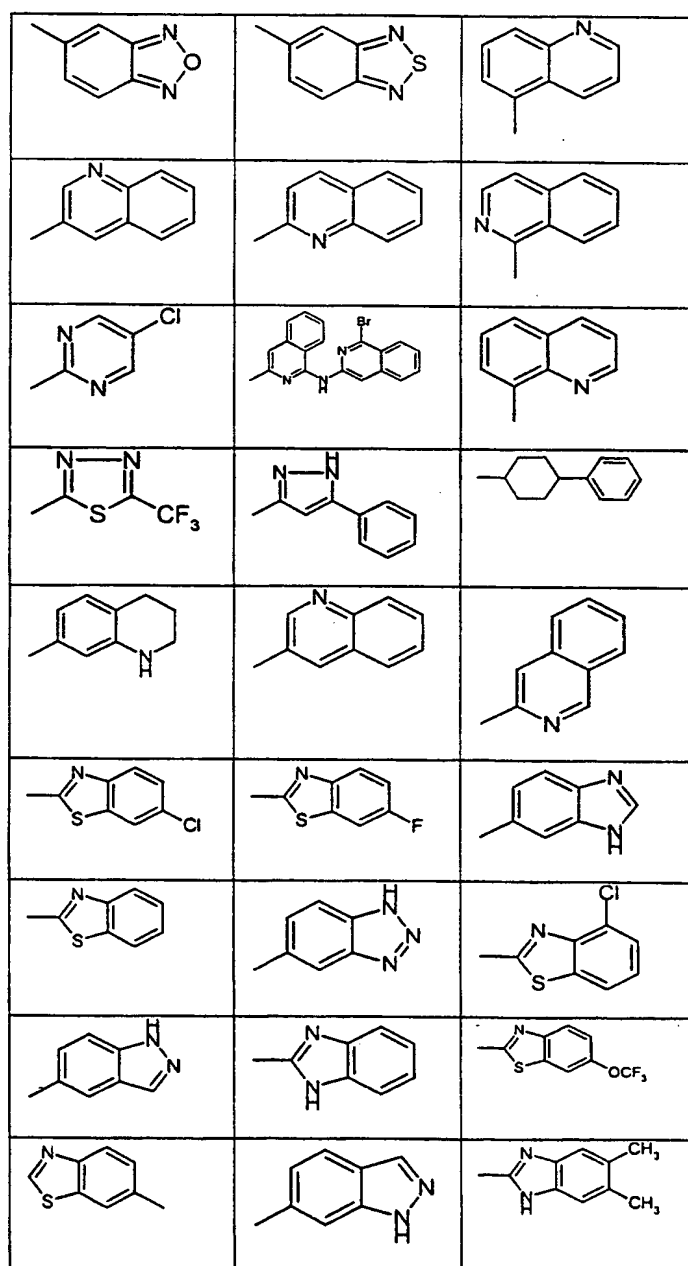
15

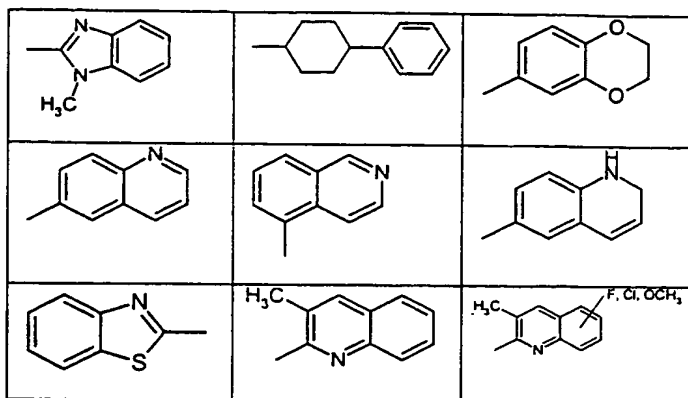
 R^1

für Phenyl, Pyridyl, 5-Chlor-2,3-
 Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl,
 6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-

5

Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-oxadiazol
 oder 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-
 naphthyl oder für ein- oder mehrfach mit C₁-C₄-
 Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy, Halogen,
 Trifluormethyl, substituiertes Phenyl oder
 Pyridyl oder für die Gruppe



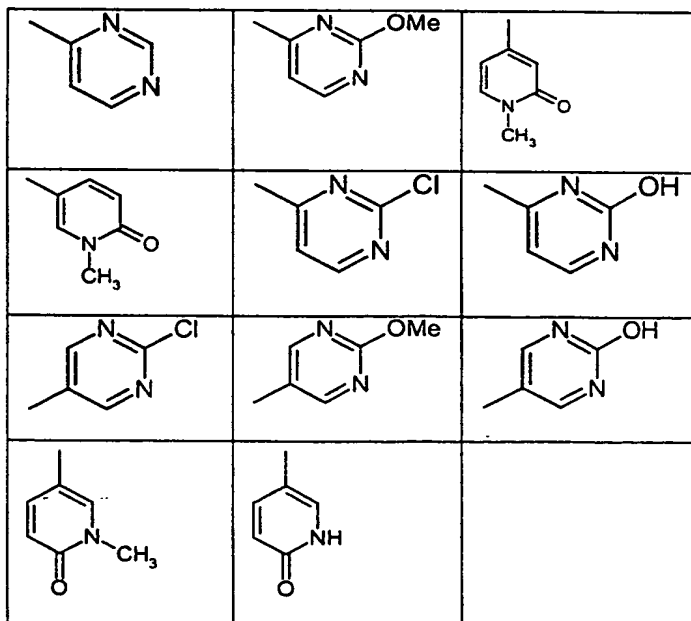


5

 R^2 R^3

10

steht, wobei Phenyl, oder substituiertes Phenyl oder Naphthyl nicht unmittelbar an der $=NR^2$ Gruppe in der Bedeutung von A stehen, für Wasserstoff oder Methyl steht, für Pyridyl oder für ein- oder mehrfach mit Hydroxy, Halogen, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl, Pyridyl oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl oder für die Gruppe

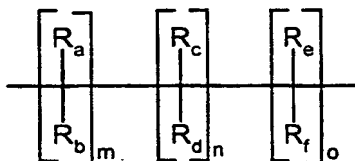


15

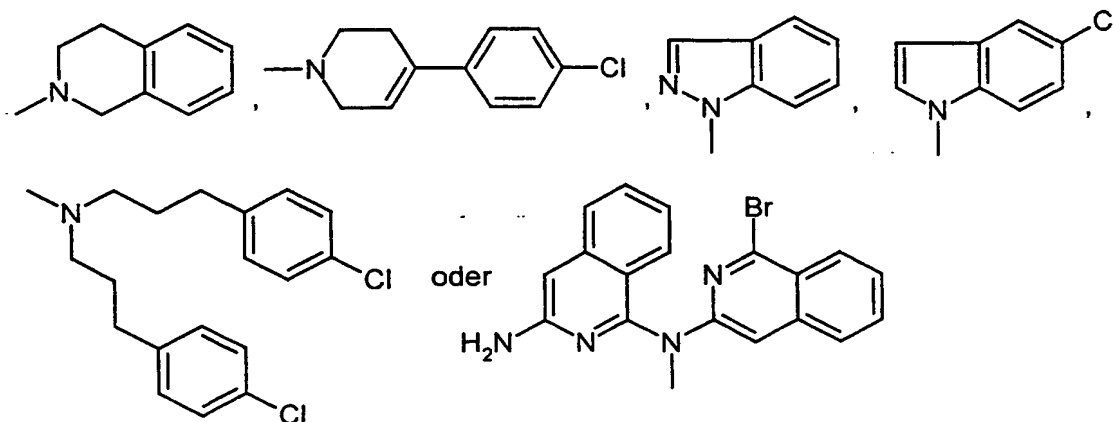
- steht,
 R^5 und R^6 unabhängig voneinander für Wasserstoff,
 Halogen, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl
 stehen,
 R^4 und R^7 unabhängig voneinander für Wasserstoff und
 Halogen stehen,
 R^9 für Wasserstoff steht,
 R^{10} für Wasserstoff oder Methyl steht, bedeuten,
 sowie deren Isomeren und Salze.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3,
 in der

- A für die Gruppe $=NR^2$ steht,
 W für zwei Wasserstoffatome steht,
 Z für die Gruppe $=NR^{10}$, $=N-$,
 $-N(R^{10})-(CH_2)_q-$ oder die Gruppe

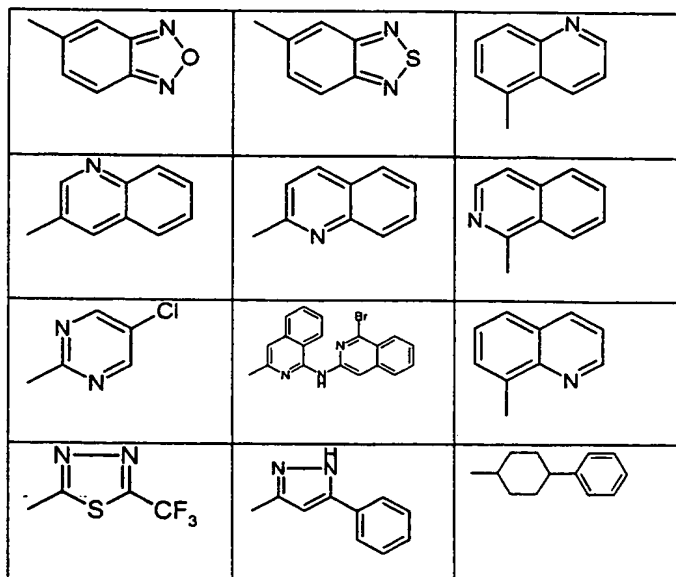


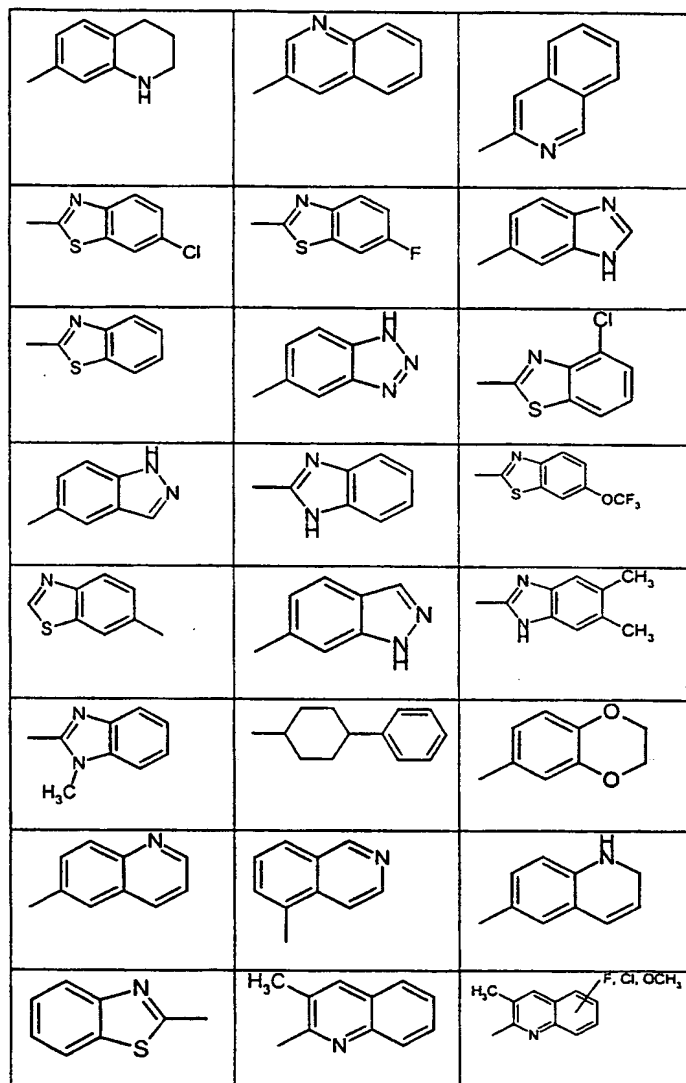
- steht, oder A, Z und R^1 gemeinsam die
 Gruppe



bilden,
m, n und o für 0 – 3 stehen,

5 q für 1 – 6 steht,
 $R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f$ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl oder die Gruppe $=NR^{10}$ stehen,
 X für die Gruppe $=NR^9$ oder $=N-$ steht,
 Y für die Gruppe $-CH_2-$ steht,
 10 R^1 für Phenyl, Pyridyl, 5-Chlor-2,3-Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl, 6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-oxadiazol oder 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl oder für ein- oder mehrfach mit C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, substituiertes Phenyl oder
 15 Pyridyl oder für die Gruppe



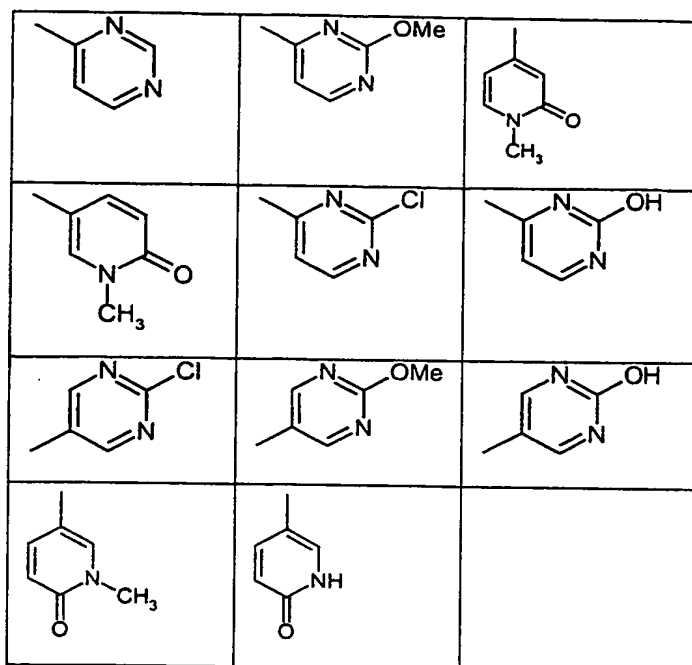


5

 R^2 R^3

10

steht, wobei Phenyl, oder substituiertes Phenyl oder Naphthyl nicht unmittelbar an der $=NR^2$ Gruppe in der Bedeutung von A stehen, für Wasserstoff oder Methyl steht, für Pyridyl oder für ein- oder mehrfach mit Hydroxy, Halogen, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl, Pyridyl oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl oder für die Gruppe



steht,

R⁴ und R⁷

unabhängig voneinander für Wasserstoff,
Halogen, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl
stehen,

R⁵ und R⁶

unabhängig voneinander für Wasserstoff und
Halogen stehen,

R⁹

für Wasserstoff steht,

R¹⁰

für Wasserstoff oder Methyl steht, bedeuten,
sowie deren Isomeren und Salze.

7. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren, Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopathische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie

Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artherosklerose, Verletzungen des Nervengewebes und zur Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkathetherbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen wie z. B. Stents.

5

10

8. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 6.

15

20

25

9. Arzneimittel gemäß Anspruch 8, zur Behandlung von Tumoren, Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopathische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artherosklerose, Verletzungen des Nervengewebes und zur Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen wie z. B. Stents.

30

10. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6 und Arzneimittel gemäß den Ansprüchen 6 und 8 mit geeigneten Formulierungen und Trägerstoffen.

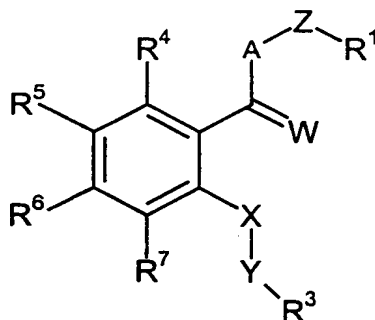
11. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und FLT.

5

12. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 6 in die Form eines pharmazeutischen Präparats für die enteral, parenterale und orale Applikation.

10

13. Isatosäure-Derivate der allgemeinen Formel V



V,

15

in der R³ – R⁷, X, Y und W die in der allgemeinen Formel I beschriebenen Bedeutungen haben und in der A für die Gruppe =NR² oder Sauerstoff steht und Z und R¹ gemeinsam eine an X gebundene =C=O Gruppe bilden, sowie deren Isomeren und Salze, als Zwischenprodukte zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I.

20

14. Verbindungen der allgemeinen Formel V, in der
 A und W für Sauerstoff stehen,
 Z und R¹ gemeinsam eine an X gebundene =C=O
 Gruppe bilden,

25

	X	für die Gruppe =NR ⁹ oder =N- steht,
	Y	für die Gruppe -CH ₂ - steht,
5	R ³	für Pyridyl oder durch Hydroxy, Brom, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl steht,
	R ⁵ und R ⁶	für Wasserstoff, Halogen, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl stehen,
	R ⁴ und R ⁷	für Wasserstoff stehen,
10	R ⁹	für Wasserstoff steht,

bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze, als Zwischenprodukte zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I.

15

15. Verbindungen der allgemeinen Formel V, gemäß den Absprüchen 13 und 14, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren, Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes und zur Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkathetherbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen wie z. B. Stents.
- 20
- 25

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION

International Office

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED ACCORDING TO THE PATENT
COOPERATION TREATY (PCT)

- (51) International patent classification⁷: C07D 213/38, 409/12,
401/12, 213/40, 413/12, 401/12, 401/12, C07C 237/30, C07D
213/61, 417/12, 401/12, 401/12, 401/14, 401/12, 405/12,
417/12, 405/12, 265/26 A2
- (11) International publication number: WO 00/27819
- (43) International publication date: May 18, 2000 (5/18/00)
- (21) International file number: PCT/EP99/08478
- (22) International application date: November 9, 1999 (11/9/99)
- (30) Priority data: 9824579.8 November 10, 1998 (11/10/98) GB
199 10 396.8 March 3, 1999 (3/3/99) DE
- (71) Applicant (for all designated countries except the U.S.):
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-
13342 Berlin (DE). NOVARTIS AKTIENGESELLSCHAFT [CH/CH];
Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel (CH).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (only for the U.S.): HUTH, Andreas
[DE/DE]; Dammweg 113, D-12437 Berlin (DE). SEIDELMANN,
Dieter [DE/DE]; Stierstrasse 14, D-12159 Berlin (DE).
THIERAUCIL, Karl-Heinz [DE/DE]; Hochwildpfad 47, D-14169
Berlin (DE). BOLD, Guido [CH/CH]; Bleumatthöhe 16, CH-5073
Gipf-Oberfrick (CH). MANLEY, Paul, William [GB/CH];
Bruggweg 12, CH-4144 Arlesheim (CH). FURET, Pascal [FR/FR];
24, rue du Riegelsbourg, F-68800 Thann (FR). WOOD,

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Jeanette, Marjorie [NZ/CH]; In den Kleematten 18, CH-4105 Biel-Benken (CH). MESTAN, Jürgen [DE/DE]; Simon-Veit-Gasse 4, D-79312 Emmendingen (DE). BRÜGGEN, Jose [DE/CH]; Schützengasse 5, CH-4125 Riehen (CH). FERRARI, Stefano [IT/CH]; Baselstrasse 63, CH-4132 Muttlenz (CH). KRÜGER, Martin [DE/DE]; Heerrufer Weg 7 a, D-13465 Berlin (DE). OTTOW, Eckhard [DE/DE]; Moltkestrasse 48, D-12203 Berlin (DE). MENKAD, Andreas [DE/DE]; Allerstrasse 7, D-16515 Oranienburg (DE). SCHIRNER, Michael [DE/DE]; Birkenallee 12, D-13158 Berlin (DE).

(74) Attorney: MAGER, Knut; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).

(81) Designated countries: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

Without international search report and to be republished after receipt of the report.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(54) Title: ANTHRANILIC ACID AMIDES AND THEIR USE AS
PHARMACEUTICAL AGENTS

(57) Abstract

Anthranilic acid amides and their use as pharmaceutical agents for treatment of diseases that are triggered by persistent angiogenesis, as well as their intermediate products for the production of anthranilic acid amides are described.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES					
IPK 7	C07D213/38	C07D409/12	C07D401/12	C07D213/40	C07D413/12
	C07D417/12	C07D401/14	C07D405/12	C07D237/30	C07D213/61
	C07D265/26	A61K31/4409	A61K31/166	A61P17/00	A61P35/00
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK					
B. RECHERCHIERTE GEBIETE					
Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)					
IPK 7 C07D C07C A61K A61P					
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen					
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)					
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN					
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile				Betr. Anspruch Nr.
A	US 3 409 668 A (PALAZZO GIUSEPPE ET AL) 5. November 1968 (1968-11-05) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument				1,8
X	DE 34 06 416 A (AMERICAN CYANAMID CO) 30. August 1984 (1984-08-30) Anspruch 1; Beispiel 100				1,8
A	EP 0 564 356 A (FOURNIER IND & SANTE) 6. Oktober 1993 (1993-10-06) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument				1,8
-/-					
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen					
<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie					
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :					
A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist					
E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist					
L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)					
O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht					
P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist					
T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist					
X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindertätiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden					
Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindertätiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist					
Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist					
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche			Absendedatum des internationalen Recherchenberichts		
17. April 2000			08/05/2000		
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016			Bevollmächtigter Bediensteter Bosma, P		

THIS PAGE BLANK (USPTO)

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US MONTGINOUL, C. ET AL: "Analgesic, anticonvulsant and anti-inflammatory activities of 1H,3H-quinazoline-2,4-diones" retrieved from STN Database accession no. 110:165551h XP002135868 see CAS RN 67116-39-6 & ANN. PHARM. FR. (1989), 46(4), 223-32 ,	13
X	PASTOR, G. ET AL: "Synthesis of new 1H,3H-quinazoline-2,4-diones" BULLETIN DE LA SOCIETE CHIMIQUE DE FRANCE., Bd. 5-6, Nr. 2, 1975, Seiten 1331-1338, XP002135865 SOCIETE FRANCAISE DE CHIMIE. PARIS., FR ISSN: 0037-8968 Tabellen III,1E	13
X	HARDTMANN, GOETZ E. ET AL: "Chemistry of 2H-3,1-benzoxazine-2,4(1H)-dione (isatoic anhydrides). 1. Synthesis of N-substituted 2H-3,1-benzoxazine-2,4(1H)-diones" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY., Bd. 12, Nr. 3, 1975, Seiten 565-572, XP002135866 HETEROCORPORATION. PROVO., US ISSN: 0022-152X see compounds 65-88	13,14
X	DE 26 52 144 A (MERCK PATENT GMBH) 18. Mai 1978 (1978-05-18) Ansprüche 1,9; Beispiel 2	14,15
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 85, no. 3, 19. Juli 1976 (1976-07-19) Columbus, Ohio, US; abstract no. 21433p, NODA, KANJI ET AL: "Quinazoline compounds" Seite 701; XP002135867 Zusammenfassung & JP 50 157383 A (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., LTD., JAPAN) 19. Dezember 1975 (1975-12-19)	13

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/08478

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(r) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 3409668 A	05-11-1968	FR 1458953 A GB 1057667 A	30-01-1967
DE 3406416 A	30-08-1984	AU 2507284 A DD 218890 A DK 77884 A EP 0117462 A GR 81797 A JP 59164779 A US 4568687 A ZA 8401447 A	06-09-1984 20-02-1985 29-08-1984 05-09-1984 12-12-1984 17-09-1984 04-02-1986 31-10-1984
EP 0564356 A	06-10-1993	FR 2689508 A AU 3554693 A CA 2092852 A CN 1081438 A FI 931414 A HU 64752 A JP 6263743 A MX 9301882 A NO 931186 A ZA 9302351 A	08-10-1993 07-10-1993 02-10-1993 02-02-1994 02-10-1993 28-02-1994 20-09-1994 30-06-1994 04-10-1993 03-10-1994
DE 2652144 A	18-05-1978	KEINE	
JP 50157383 A	19-12-1975	JP 1177841 C JP 57044672 B	30-11-1983 22-09-1982

THIS PAGE BLANK (USPTO)